

**Synthese von trichlormethylierten δ -Valerolactonen als
Vorstufen zur Totalsynthese des Naturstoffs Sigillin und
Identifizierung von chlorierten Lactonen aus Collembolen**

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Thies Marten Schulze

aus Celle

1. Referentin oder Referent:	Professor. Dr. Stefan Schulz
2. Referentin oder Referent:	Professor Dr. Thomas Lindel
eingereicht am:	22.02.2012
mündliche Prüfung (Disputation) am:	11.07.2012

Druckjahr 2013

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

T. M. Schulze, J. Grunenberg, S. Schulz: Synthesis of β -hydroxy- δ -trichloromethyl- δ -valerolactones by intramolecular samarium/ytterbium diiodide-mediated Reformatsky reaction, *Tet. Lett.*, **2013**, 54 (8), 921–924.

Tagungsbeiträge

Structural analogs of chlorinated lactones occurring in the springtail *Ceratophysella sigillata*. (Poster) 16. ORCHEM, Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh), Weimar, 2008.

The flea that came in from the cold: Chemical communication and structurally novel metabolites in the “snow flea” *Ceratophysella sigillata*. (Poster) 25. Treffen der International Society of Chemical Ecology (ISCE), Neuchâtel, 2009.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsnachweis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Sekundäre Naturstoffe	1
1.2 Chlorhaltige Naturstoffe und enzymatische Chlorierungen	3
1.3 Collembolen	10
1.4 <i>Ceratophysella sigillata</i>	12
1.5 Sigillin aus <i>C. sigillata</i> und weitere Isocumarin-Polyketide.....	14
2 Analysen	20
2.1 Endosymbionten und Vorüberlegungen zur Biosynthese	20
2.2 Neue Sigillinderivate	25
3 Synthesen	31
3.1 Bisherige Arbeiten	31
3.2 Synthese des Hydroxylactons 46	34
3.2.1 Darstellung von Estern der β -Ketosäure 107.....	34
3.2.2 Reduktion des Ketoesters 90	39
3.2.3 Cyclisierung des Hydroxyesters 47 zum α,β -ungesättigten δ -Valerolacton 91 44	
3.2.4 Regioselektive Monohydroxylierung von 91 zum Hydroxylacton 46.....	46
3.2.5 Cyclisierung des Hydroxyesters 47 zum Lacton 46.....	53
3.2.6 Darstellung des Hydroxylactons 46 durch C-C-Verknüpfung	64
3.2.7 Reaktionen des Hydroxylactons 46.....	83
3.3 Darstellung höhersubstituierter Hydroxylactone.....	87
3.3.1 Darstellung des β -Butenylvalerolactons 209	87
3.3.2 Versuch einer Synthese des α -Vinylvalerolactons 231 per REFORMATSKY- Reaktion	94
3.3.3 Synthese des α -Vinylvalerolactons 231 durch sauer katalysierte Cyclisierung	104
4 Zusammenfassung und Ausblick	124
5 Experimente	140

5.1	Allgemeines.....	140
5.2	Naturstoffanalytik.....	141
5.2.1	Cuticularabwasche von <i>C. sigillata</i>	141
5.2.2	Kultivierung von Bakterien aus <i>C. sigillata</i>	141
5.3	Synthesen.....	142
5.3.1	4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäureethylester	142
5.3.2	4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäure- <i>tert</i> -butylester	142
5.3.3	4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäuremethylester	143
5.3.4	6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäure- <i>tert</i> -butylester	144
5.3.5	6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäure- <i>tert</i> -butylester	145
5.3.6	3-Methyl-6-(trichlormethyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on.....	147
5.3.7	1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol	148
5.3.8	Methacrylsäure-(1,1,1-trichlorpen-4-en-2-yl)ester	149
5.3.9	3-Methyl-6-(trichlormethyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on.....	150
5.3.10	1-Methyl-4-(trichlormethyl)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-2-on	151
5.3.11	(Dimethyl(phenyl)silyl)lithium.....	151
5.3.12	4-(Dimethyl(phenyl)silyl)-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> - pyran-2-on	152
5.3.13	4-(Fluordimethylsilyl)-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2- on	153
5.3.14	4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on.....	154
5.3.15	4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on und 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäure	155
5.3.16	3-Propionyl-4,4,4-trichlorbuttersäureethylester	157
5.3.17	(4-Ethoxy-4-oxobutan-2-yl)-methyl-malonat	158
5.3.18	3-((α -Brompropanoyl)oxy)-4,4,4-trichlorbuttersäure-ethylester	159
5.3.19	α -Brompropionsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester	160
5.3.20	α -Brompropionsäure-(1,1,1-trichlor-4-oxobutan-2-yl)ester	161
5.3.21	4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on.....	163
5.3.22	(<i>R</i>)-4,4,4-Trichlor-3-((triethylsilyl)oxy)buttersäure-ethylester.....	164
5.3.23	(<i>R</i>)-4,4,4-Trichlor-3-((triethylsilyl)oxy)butanal.....	165
5.3.24	(<i>R</i>)-Triethyl(1,1,1-trichlorpen-4-en-2-yl)oxysilan.....	165
5.3.25	(<i>R</i>)-1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol	166
5.3.26	(α <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- α -Brompropionsäure-1,1,1-trichloropent-4-en-2-ylester	167

5.3.27	4-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on.....	168
5.3.28	3-Methyl-6-(trichlormethyl)dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2,4(3 <i>H</i>)-dion.....	169
5.3.29	<i>tert</i> -Butyldimethyl((1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)oxy)silan	170
5.3.30	3-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4,4,4-trichlorbutanal	171
5.3.31	2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-1,1,1-trichloroct-7-en-4-ol	172
5.3.32	2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-1,1,1-trichloroct-7-en-4-on	173
5.3.33	1,1,1-Trichlor-2-hydroxyoct-7-en-4-on	174
5.3.34	2-Brompropionsäure-(1,1,1-trichlor-4-oxooct-7-en-2-yl)ester	175
5.3.35	4-(But-3-en-1-yl)-4-hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on	176
5.3.36	(<i>R</i>)-1,1,1-Trichlor-2-hydroxyoct-7-en-4-on.....	178
5.3.37	(α <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- α -Brompropionsäure-(1,1,1-trichlor-4-oxooct-7-en-2-yl)ester ..	179
5.3.38	2-Methylbut-3-ensäure	180
5.3.39	4-Bromtiglinsäure	181
5.3.40	4-Bromtiglinsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester	181
5.3.41	Tiglinsäure-(1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-yl)ester	182
5.3.42	4-Bromtiglinsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester	183
5.3.43	4,4,4-Trichlor-3-hydroxybutanal.....	184
5.3.44	1,1,1-Trichlor-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ol.....	185
5.3.45	1,1,1-Trichlor-4,4-dimethoxybutan-2-ol.....	186
5.3.46	Tiglinsäure-(1,1,1-Trichlor-3-(1,3-dioxolany-2-yl)propan-2-yl)ester	186
5.3.47	4-Bromtiglinsäure-(1,1,1-Trichlor-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-yl)ester ..	188
5.3.48	2-Acetyl-2-methylbut-3-ensäureethylester	189
5.3.49	6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxo-2-vinylhexansäureethylester .	190
5.3.50	6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methyl-2-vinylhexansäureethylester	191
5.3.51	4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)-3-vinyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on .	193
5.3.52	3-Methyl-6-(trichlormethyl)-3-vinyldihydro-2 <i>H</i> -pyran-2,4(3 <i>H</i>)-dion.....	195
6	Literatur	196
7	Abkürzungen	215
8	Anhang	218

Abbildungsnachweis

Abb. 13: *Ceratophysella sigillata*, subadultes Individuum (links) und adultes Individuum (rechts); Massenaufreten von *C. sigillata* während der Schneeschmelze (Fotos © Frithjof Kohl, Reproduktion mit freundlicher Erlaubnis)

Alle übrigen Abbildungen vom Verfasser

1 Einleitung

1.1 Sekundäre Naturstoffe

Die belebte Natur ist ein überaus fruchtbarer Produzent von organischen Verbindungen. Um einen Überblick über die strukturelle Vielfalt zu gewinnen, wurde bereits 1891 durch KOSSEL eine grobe Einteilung in zwei Klassen von Naturstoffen vorgenommen: die Primär- und Sekundärmetaboliten.^[1]

Primärmetaboliten sind Produkte oder Zwischenprodukte des Primärstoffwechsels. Dieser verläuft bei der überwiegenden Mehrzahl der Organismen weitestgehend identisch ab und ist mehrheitlich gut untersucht und verstanden. Zum Primärmetabolismus gehören die klassischen biochemischen Prozesse: Photosynthese, der Katabolismus von Kohlenhydraten (Glycolyse)^[2], Fetten (β -Oxidation) und Proteinen (Desaminierung) zu Acetyl-CoA und der weitere Abbau über den Citratcyclus zu Kohlenstoffdioxid, wobei freiwerdende Energie in Form von Adenosintriphosphat gespeichert wird, und der Anabolismus von ubiquitären Verbindungen wie Lipiden und Proteinen.^[3]

Die wahre strukturelle Diversität der Natur offenbart sich aber in den Sekundärmetaboliten. Dies sind spezialisierte Verbindungen, die oft nur bei wenigen Arten oder Gattungen in Flora und Fauna vorkommen. Insbesondere Mikroorganismen und Pflanzen sind reichhaltige Produzenten von Sekundärmetaboliten. Diese Verbindungen entstehen oft durch spezialisierte Enzyme oder Enzymkomplexe, wobei diese sich der Metaboliten des Primärstoffwechsels als Grundbausteine bedienen.^[4] Sekundärmetaboliten lassen sich anhand ihrer Struktur in verschiedene Klassen einteilen. Alkaloide wie Coffein (**1**) entstehen aus Aminosäure-Vorläufern, Terpene wie Limonen (**2**) aus den Isopren-Analoga Mevalonsäure oder Methylerithrolphosphat und Polyketide wie Epothilon A (**3**) analog zu den Lipiden aus Acetyl- bzw. Malonyl-CoA.^[5] Diese Verbindungsklassen sind jedoch nicht strikt voneinander getrennt. Strukturelle Vielfalt ergibt sich durch modifizierende Enzyme (tailoring enzymes), die unter anderem Methylgruppen und Heteroatome in die Moleküle oder ihre Vorstufen einführen können.

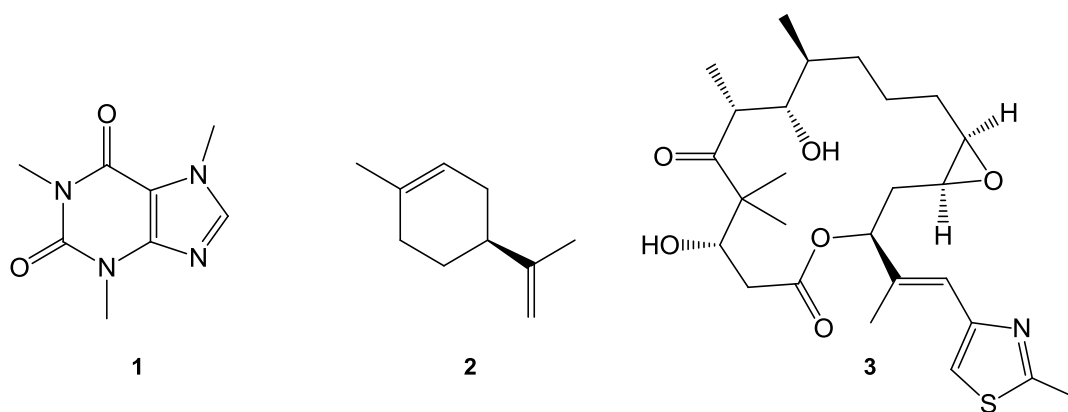


Abb. 1: Sekundärmetaboliten Coffein (1), Limonen (2), Epothilon A (3)

Sekundäre Naturstoffe erfüllen eine Vielzahl von Funktionen. Hormone übernehmen Signalfunktionen innerhalb eines Organismus, Pheromone übermitteln Informationen zwischen mehreren Individuen einer Art, Allelochemikalien zwischen Organismen verschiedener Spezies. Toxine und Repellents dienen der chemischen Verteidigung.^[6] In vielen Fällen ist die biologische Aktivität eines sekundären Naturstoffs noch unbekannt, und es ist die Aufgabe des präparativ tätigen organischen Chemikers, durch Totalsynthese ausgehend von bekannten Edukten einen Strukturvorschlag zu bestätigen und zusätzliches Material für Biotests zur Bestimmung der biologischen Aktivität zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von Vorstufen zur Totalsynthese des Sekundärmetaboliten Sigillin (4), welcher von BRASSE aus Collembolen (Springschwänzen) der Art *Ceratophysella sigillata* isoliert worden ist.^[7] Der von ihm postulierte Strukturvorschlag klassifiziert Sigillin als ein Polyketid. Der hohe Chlorierungsgrad macht Sigillin zu einem ungewöhnlichen Vertreter der Isocumarin-Polyketide. Im Folgenden soll daher zunächst auf biologische Chlorierungen eingegangen werden, bevor Collembolen im Allgemeinen und *C. sigillata* im Besonderen vorgestellt werden und der Aufbau der Isocumarin-Polyketide diskutiert wird.

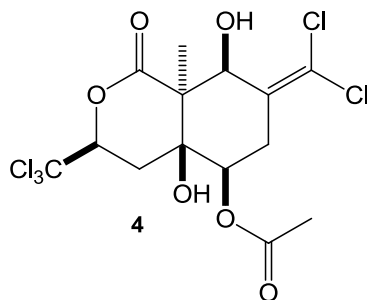


Abb. 2: Sigillin (4) aus *Ceratophysella sigillata*, Struktur und relative Konfiguration nach BRASSE^[7]

1.2 Chlorhaltige Naturstoffe und enzymatische Chlorierungen

Die erste synthetische Organochlorverbindung, das Chlorethan, wurde vermutlich bereits im späten Mittelalter hergestellt.^[8] Nach der Isolierung des elementaren Chlors durch SCHEELE (1774) und dessen Identifizierung als neues Element durch DAVY (1810) begann die systematische Herstellung von einfachen Organochlorverbindungen durch verschiedene frühe Chemiker.^[9]

Es sollte jedoch noch mehr als ein Jahrhundert vergehen, bis sich die Erkenntnis durchsetzte, dass aus natürlichen Quellen bereits seit Äonen chlororganische Verbindungen in die Umwelt abgegeben werden. Mit dem Depsidon Diploicin (**5**) aus der Flechte *Diploicea canescens* gelang ZOPF 1904 die erste Isolierung eines chlorhaltigen Naturstoffs.^[10] Der Beweis, dass es sich um eine chlorhaltige Verbindung handelt, konnte allerdings erst 1934 durch NOLAN erbracht werden,^[11] so dass die ersten nachgewiesenen natürlichen Organohalogenverbindungen Bromide waren, wie zum Beispiel das 6,6'-Dibromindigotin (der antike Purpurfarbstoff, **6**), dessen Struktur 1909 durch FRIEDLÄNDER aufgeklärt werden konnte.^[12]

Bis Mitte des 20. Jahrhunderts schritt die Identifizierung weiterer Organohalogenverbindungen langsam voran. Anfang der 1950er Jahre waren zwölf chlorhaltige Naturstoffe bekannt, Ende der 1960er Jahre etwa 30.^[14] Erst in den 1970ern und insbesondere den 1980ern nahm die Frequenz der Entdeckung neuer Naturstoffe deutlich zu, so dass zum Ende der ersten Dekade des 21. Jahrhunderts über 4500 Organohalogenverbindungen bekannt waren, davon über 2300 Chloride.^[15] Eine fast genauso hohe Anzahl (über 2100) sind Bromide, während sich der Rest auf Iodide und wenige Fluoride verteilt. Inzwischen werden durchschnittlich 100-200 neue halogenierte Sekundärmetabolite pro Jahr beschrieben.^[16]

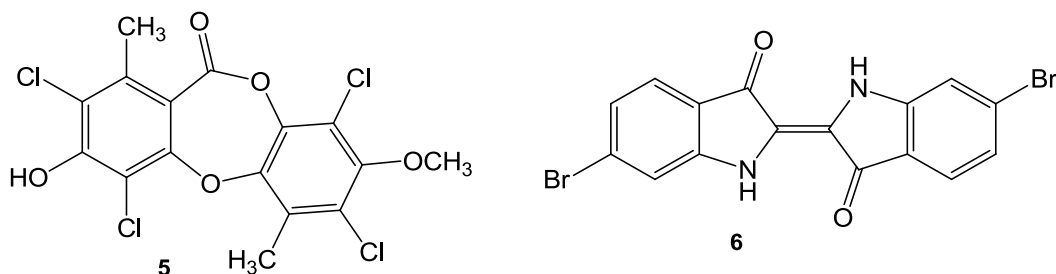


Abb. 3: Diploicin (**5**) und 6,6'-Dibromindigotin (echter Purpur, **6**)^[13]

Lange Zeit war jedoch nicht klar, wie die Chlorsubstituenten biosynthetisch in den Naturstoff eingeführt werden. Im Jahr 1959 wurde durch SHAW und HAGER ein Enzym in dem Pilz *Caldariomyces fumago* entdeckt, welches Monochlordimedon (**7**) zu Dichlordimedon (**8**) umsetzen kann.^[17,18] Da *C. fumago* auch das dichlorierte Caldariomycin (**9**) produziert, wurde die Einführung der Chlorsubstituenten diesem Enzym zugeschrieben. Unter Verwendung des Monochlordimedon-Testsystems wurden Enzyme mit ähnlicher Aktivität bald in einer Reihe von Lebewesen nachgewiesen. Diese Enzyme nutzen Wasserstoffperoxid als Cofaktor, um Chlorid zu Hypochlorit zu oxidieren und werden daher als Chlorperoxidasen (CPO) bezeichnet. CPOs weisen am aktiven Zentrum entweder ein Häm-Eisen oder ein Vanadiumatom auf.

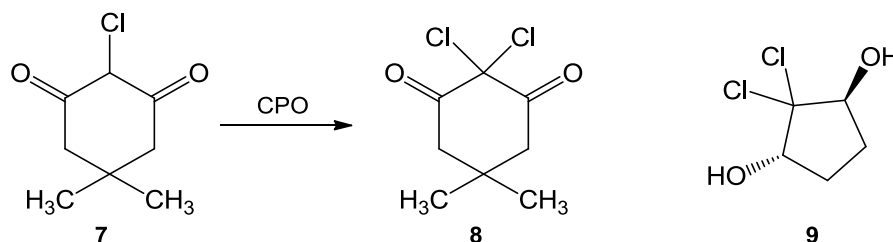


Abb. 4: Umsetzung von Monochlordimedon (**7**) zu Dichlordimedon (**8**) durch CPO, Caldariomycin (**9**)^[19,20]

Während Häm-CPOs Wasserstoffperoxid auch ohne verfügbares Chlorid zersetzen, reagieren V-CPOs nur unter Anwesenheit von Chlorid.^[18] Bei der Häm-CPO wird dabei zunächst ein Sauerstoffatom des Wasserstoffperoxids unter heterolytischer Spaltung des Cofaktors auf das Fe(III)-Zentrum übertragen (Abb. 5). Es bildet sich ein neuer Fe(IV)-Komplex aus, der als Verbindung I (**11**) bezeichnet wird. Verbindung I ist ein kationisches Radikal, welches im Folgenden mit Chlorid reagieren kann, wobei dieses zum Hypochlorit umgesetzt wird. Der resultierende Komplex wird als Verbindung X (**12**) bezeichnet. Diese kann im protischen Medium unter Eliminierung von hypochloriger Säure wieder in den ursprünglichen aktiven Fe(III)-Komplex übergehen.^[21] In V-CPOs ändert sich dagegen die Oxidationsstufe des Vanadiums während des katalytischen Zyklus nicht. Stattdessen bildet sich durch Reaktion mit Wasserstoffperoxid der Peroxo-Komplex **14** aus, welcher im Folgenden das Chlorid zum Hypochlorit oxidiert. Durch Addition von Wasser wird der Ausgangskomplex zurückgebildet und hypochlorige Säure freigesetzt.^[22]

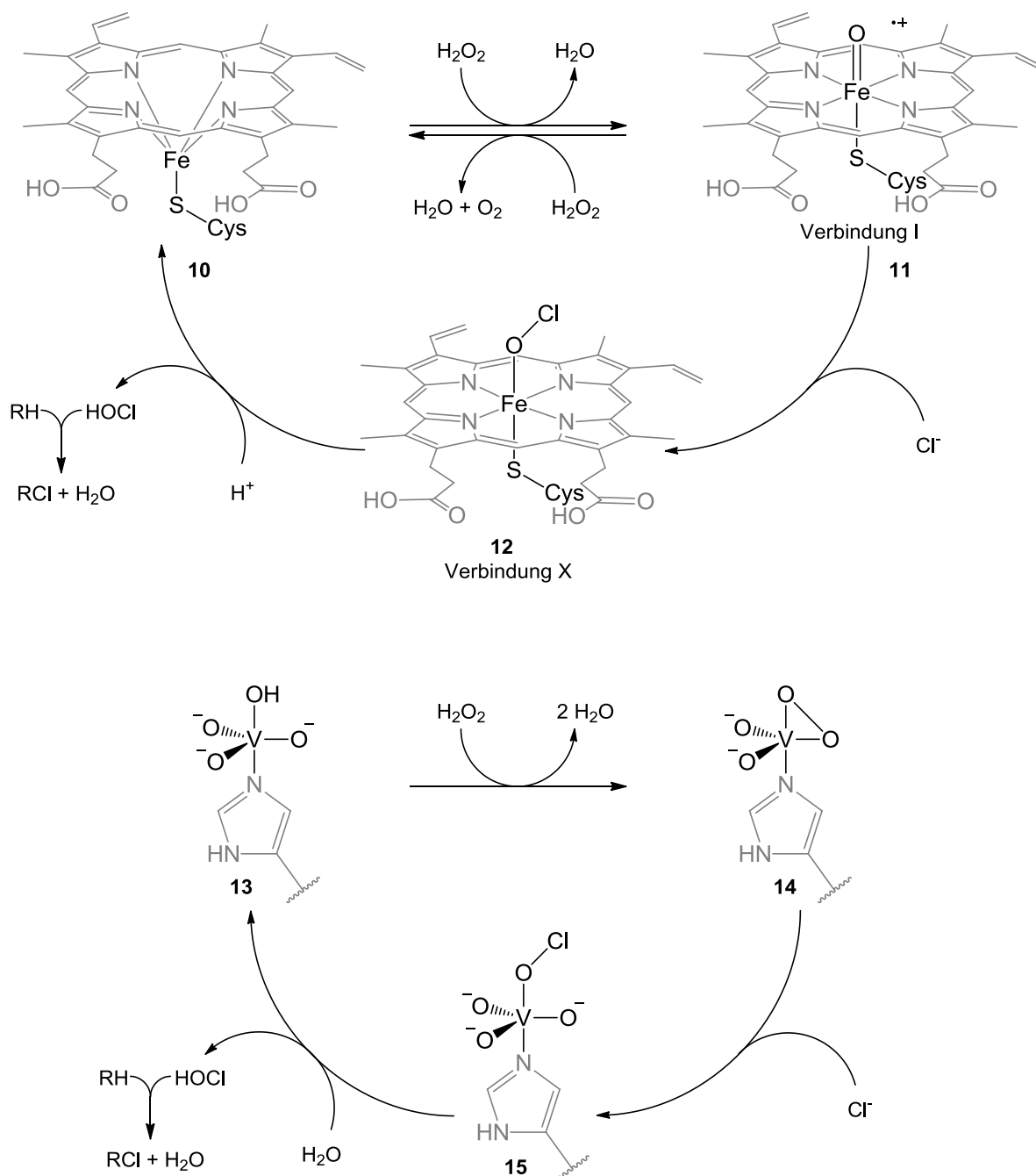


Abb. 5: Katalytische Hypochloritbildung durch eine Häm-CPO (oben) und eine Vanadium-CPO (unten)^[21,22]

Die freie hypochlorige Säure reagiert unselektiv mit Nucleophilen und wirkt daher bakterizid. Sie wird auch als aktives Agens in der menschlichen Immunabwehr diskutiert.^[23]

Sekundärmetabolite sind jedoch oft sehr selektiv chloriert. Trotzdem setzte sich erst ab Mitte der 1990er Jahr die Erkenntnis durch, dass Chlorperoxidasen nicht für die strukturelle Vielfalt der chlorierten Sekundärmetaboliten verantwortlich sein

können.^[19] Tatsächlich wird eine aktive Rolle dieser Enzyme heute nur noch für die Biosynthese sehr weniger komplexer Naturstoffe diskutiert, wie beispielsweise des Ochratoxins A (**16**), eines potenten Mykotoxins.^[24] Die Mehrheit der Biochemiker geht inzwischen davon aus, dass CPOs gar nicht in die Biosynthese von Sekundärmetaboliten involviert sind.^[18,25]

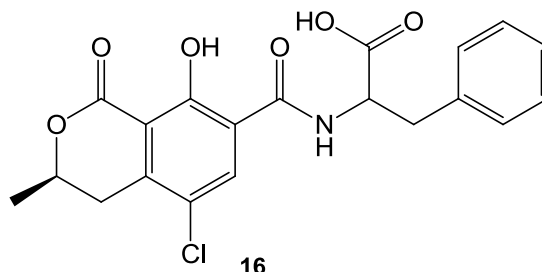


Abb. 6: Ochratoxin A^[18]

Im Jahr 2000 wurde erstmals eine neue Klasse von halogenierenden Enzymen beschrieben. Diese Enzyme nutzen statt Wasserstoffperoxid molekularen Sauerstoff als Coenzym zur Oxidation des Chlorids zum Hypochlorit und werden als Halogenasen bezeichnet.^[22] Der erste bekannte Vertreter dieser Klasse war das Enzym PrnA aus *Pseudomonas fluorescens* welches dort an der Biosynthese von Pyrrolnitrin (**17**) beteiligt ist.^[26] Neben Sauerstoff benötigen sie als weiteren Cofaktor Flavin-Adenosin-Dinucleotid (FAD) und werden daher als Flavin-abhängige Halogenasen (flavine depending halogenase, FDH) bezeichnet.^[27] Wie bei den CPOs wird intermediär hypochlorige Säure gebildet, hier jedoch durch FADH₂-Peroxid (FADHOOH). FADH₂-Peroxid entsteht aus FADH₂, wobei molekularer Sauerstoff das Oxidationsmittel ist.^[18] Der entscheidende Unterschied besteht allerdings darin, dass die hypochlorige Säure innerhalb des Enzyms durch einen engen Kanal zur Bindungsstelle des Substrats weitergereicht wird, und dort mit einem hochkonservierten Lysinrest (**21**) zu Lysin-Chloramin (**22**) reagiert, welches ein beständigeres und selektiveres Elektrophil ist als das freie Hypochlorit (Abb. 8).^[22] In der Folge wurden FDHs als integraler Bestandteil in der Biosynthese weiterer Organochlorverbindungen nachgewiesen, unter anderem bei Rebeccamycin (**19**), Neocarzin A (**18**)^[18] und dem Breitband-Antibiotikum Chloramphenicol (**20**).^[27]

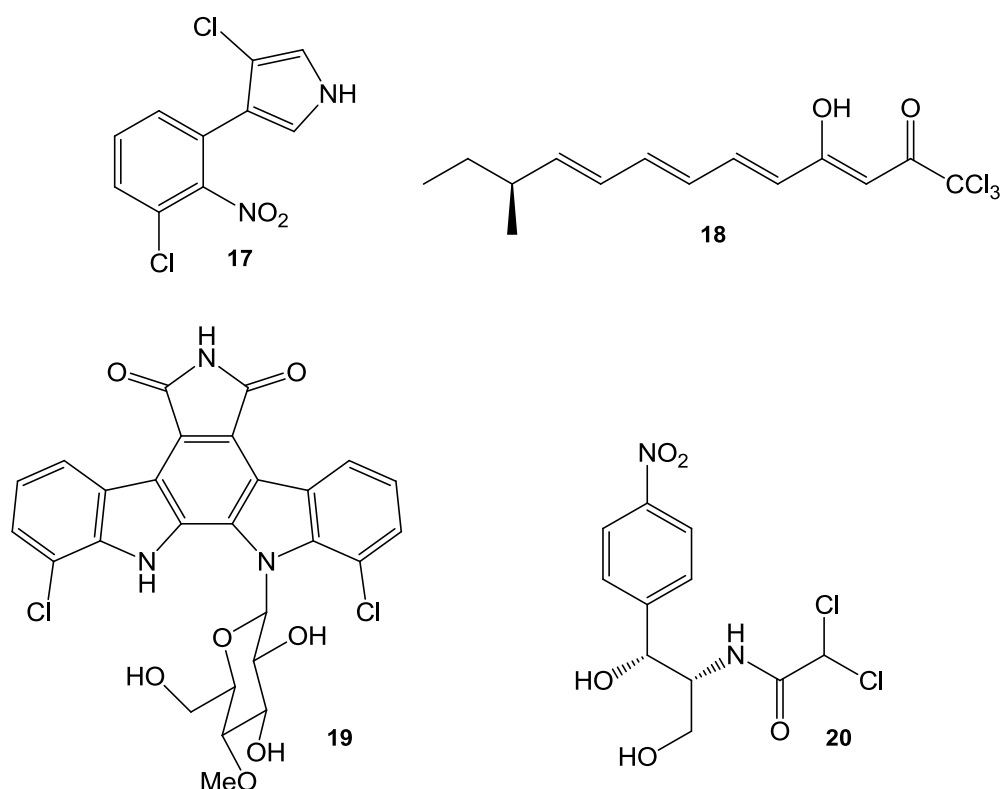


Abb. 7: Durch FDHs chlorierte Sekundärmetaboliten Pyrrolnitrin (17), Neocarzilin (18), Rebeccamycin (19), Chloramphenicol (20)^[18,22]

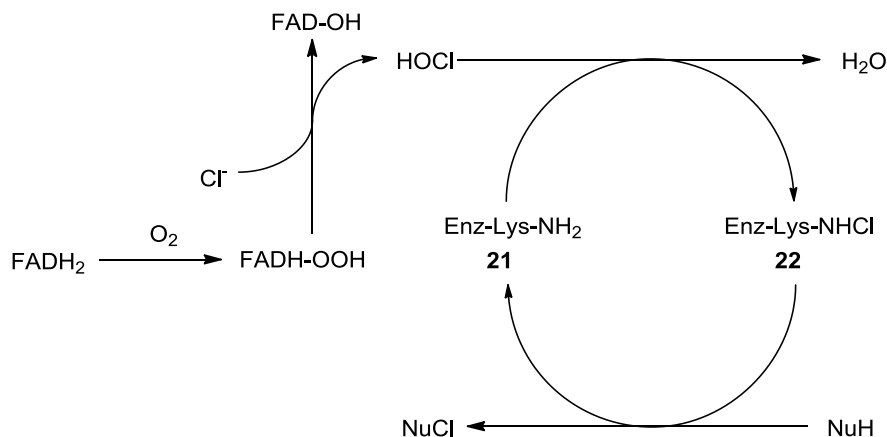


Abb. 8: Katalytische Chlorierung von Nucleophilen durch FDHs nach KÖNIG (vereinfacht)^[18]

Den FDHs ist gemein, dass sie elektronenreiche Substrate benötigen. Im Allgemeinen halogenieren sie Aromaten oder die α -Position von Carbonylgruppen. Es existieren aber auch chlorierte Sekundärmetaboliten, deren Biosynthese sich nicht über diese Vorläufer erklären lässt. So entsteht Armentomycin (**25**) offensichtlich aus α -Aminobuttersäure (AABA) durch Dichlorierung der nichtaktivierten ω -Position.^[18] Weitere Beispiele sind Hectochlorin (**23**), Jamaicamid (**26**) und Barbamid (**24**).^[28] Für diese Chlorierungen sind (nicht-Häm-)Eisen(II)-Halogenasen zuständig, die erstmals 2005 durch WALSH nachgewiesen worden sind.^[29] Sie verwenden neben molekularem

Sauerstoff α -Ketoglutarat als Cofaktor und übertragen keine Cl^+ -Spezies, sondern ein Chlorradikal.^[22] Dazu wird in der Koordinationssphäre des Fe(II) , welches bereits einen Chloridliganden trägt, eine Ligandenaustauschreaktion von Wasser gegen molekularen Disauerstoff durchgeführt (Abb. 10).^[18] Ein Sauerstoffatom dieses Liganden wird auf das α -Ketoglutarat übertragen, wodurch dieses zum Succinat decarboxyliert und sich der reaktive Fe(IV) -Oxo-Komplex **29** bildet. Das verbleibende Sauerstoffatom greift nun eine exponierte C-H-Bindung des hinzugetretenen Substrats unter homolytischer Bindungsspaltung an, wobei ein terminales Alkylradikal entsteht. Dieses kann nun den Chlorliganden angreifen und ebenfalls unter homolytischer Bindungsspaltung abstrahieren, so dass das chlorierte Produkt aus der Bindungstasche des Enzyms austreten kann und sich die Oxidationsstufe des Zentralatoms auf +2 reduziert. Nach Substitution des Succinats durch α -Ketoglutarat (unter Protonenübertragung auf den Hydroxyl-Liganden) und Addition von Cl^- wird die Ausgangskonstitution des aktiven Zentrums wiederhergestellt.

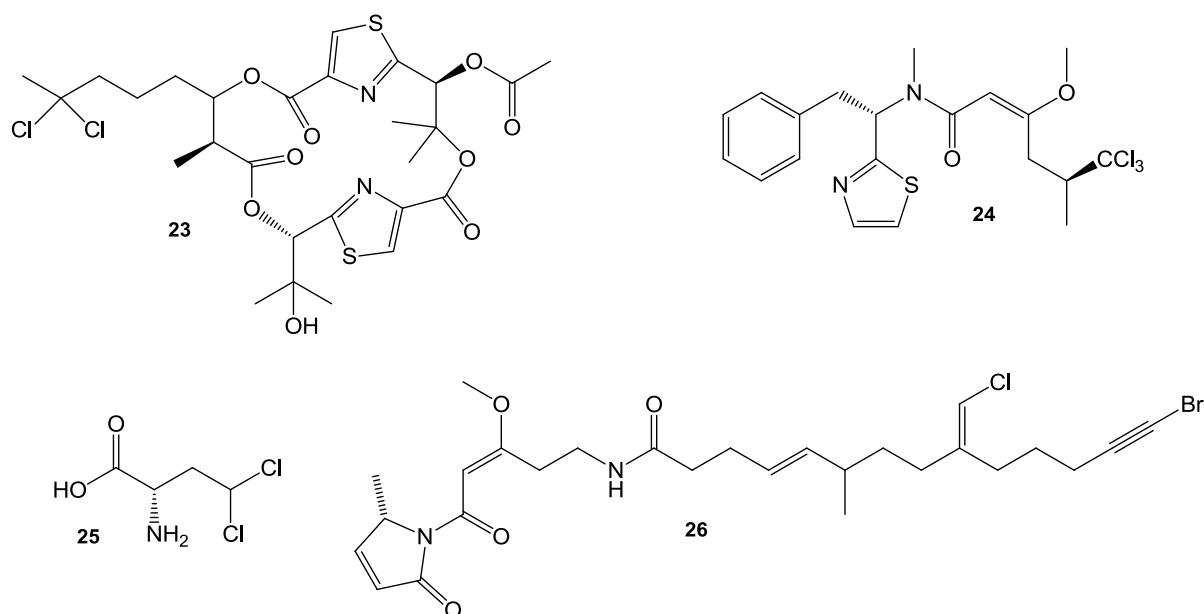


Abb. 9: Durch Nicht-Häm- Fe(II) -Halogenasen chlorierte Sekundärmetaboliten Hectochlorin (**23**), Barbamid (**24**), Armentomycin (**25**), Jamaicamid (**26**).^[18,30]

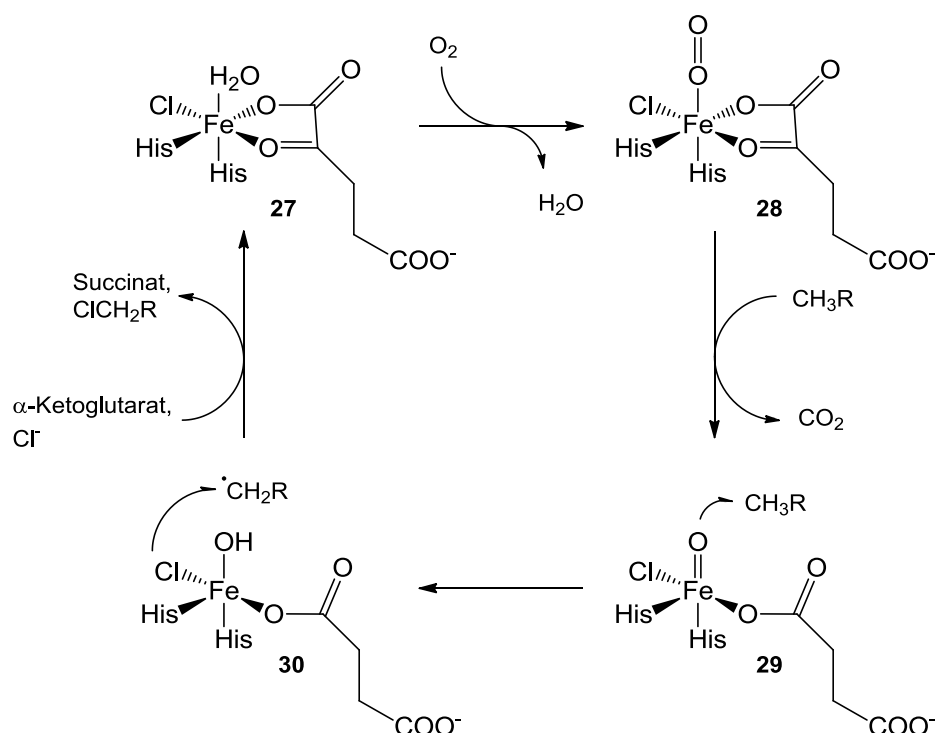


Abb. 10: Katalytische Chlorierung von nicht-aktivierten Alkylgruppen durch Nicht-Häm-Fe(II)-Halogenasen^[18]

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass es bei der biosynthetischen Halogenierung neben der formalen Übertragung von Cl^+ oder Cl^\bullet auch zur Übertragung von Cl^- kommen kann, allerdings nur an Elektrophilen. Das wichtigste biogene Kohlenstoffelektrophil ist S-Adenosylmethionin (SAM, **31**), und Beispiele für eine anionische Biohalogenierung beschränken sich bisher auf dieses Substrat. Cl^- kann aber sowohl den Adenosylrest als auch den Methylrest substituieren (Abb. 11).^[18] Während im ersten Fall lediglich Methylchlorid gebildet wird, ist das Produkt der letzteren Reaktion (**32**) eine biosynthetische Vorstufe zum Salinosporamid A (**33**).^[31]

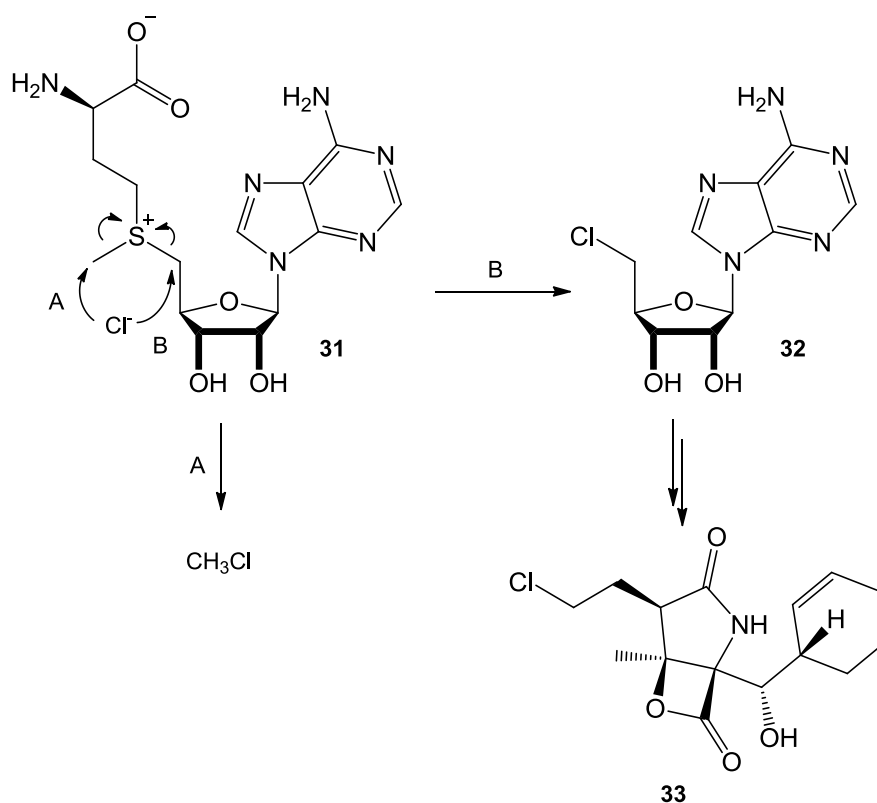


Abb. 11: Mögliche S_N2-Reaktionen von Chlorid mit SAM (31), Salinosporamid A (33)^[18,31]

1.3 Collembolen

Collembolen (Springschwänze) wurden in der Vergangenheit zu den Insekten gerechnet, neuere Untersuchungen deuten aber darauf hin, dass sie eine eigenständige, basale Klasse von Hexapoden sind, die sich evolutionär unabhängig entwickelt hat.^[32] Sie werden aufgrund ihrer innenliegenden Mundwerkzeuge häufig mit den Protura (Beintastlern) und Diplura (Doppelschwänzen) zu den Endognathen zusammengefasst, wobei die letzteren untereinander enger miteinander verwandt sind als mit den Collembolen.^[32] Ein gemeinsames Merkmal aller Collembolen ist ein Ventraltubus, der auf dem ersten Segment des (normalerweise) sechssegmentigen Abdomens lokalisiert ist. Er ist ein Multifunktionsorgan und dient hauptsächlich dem Flüssigkeits- und Ionenaustausch mit der Umgebung.^[33] Ein weiteres charakteristisches anatomisches Merkmal der Collembolen (welches aber bei einigen euedaphischen Arten zurückgebildet sein kann) ist die Sprunggabel oder *furca*, welche ventral am vierten der sechs Abdominalsegmente sitzt.^[34] Diese erlaubt es den Collembolen, in Gefahrensituationen spontan große Fluchtsprünge auszuführen. Dabei wird die *furca* schnell gegen den Untergrund gedrückt, wobei kleine, hakenartige

Strukturen (*mucrones*, Singular *mucro*)^[35] für Widerstand sorgen und so ein Wegrutschen vermeiden. Damit sind auch gerichtete Sprünge möglich. Es sind mehr als 7000 verschiedene Arten von Collembolen bekannt, wobei die Gesamtzahl der Arten auf bis zu 100.000 geschätzt wird.^[35] Diese gliedern sich in drei Ordnungen: die langgestreckten Arthropleonen, die kugelförmigen Symphypleonen, bei denen die Körpersegmente nicht mehr klar voneinander abgegrenzt sind,^[36] und die Neelipleonen, die mit lediglich 25 bekannten Arten die kleinste der drei Ordnungen darstellen.^[37]

Die chemische Kommunikation und Verteidigung der Collembolen war lange Zeit wenig untersucht. Noch 1992 schlussfolgerten BERENBAUM und SEIGLER, dass chemische Verteidigung in Collembolen nicht vorhanden („apparently absent“) sei,^[38] obwohl Verhaltensstudien an Fressfeinden bereits seit längerem auf das Gegenteil hingewiesen haben,^[39] da Prädatoren entweder nach einem Fressversuch ihre Mundwerkzeuge reinigten oder einen Angriff auf bestimmte Collembolenarten ganz vermieden. Zudem wurden bereits 1986 durch Buděšínský und Trka die Pyrazine **34** und **35** in der Collembolenart *Tetradontophora bielensis* nachgewiesen (Abb. 12).^[40] Im Jahr 1996 konnten sie durch DETTNER, SCHULZ und FRANCKE als aktive Bestandteile des Wehrsekrets bestätigt werden.^[41] Zusätzlich wurde Pyrazin **36** aus dem Wehrsekret isoliert. 2004 folgte durch BRASSE die Identifizierung von zwei Benzoessäurederivaten (**37**, **38**), die von *Ceratophysella denticulata* zur chemischen Verteidigung eingesetzt werden.^[42] Zwischenzeitlich konnte mit dem 1,3-Dimethoxybenzol (**39**) aus *Neanura muscorum* auch das erste Alarmpheromon einer Collembolenart bestimmt werden.^[43] Obwohl sich viele Collembolenarten zur Paarung und zur Wanderung zu großen Schwärmen zusammenfinden, und das Vorhandensein eines Aggregations- oder Sexualpheromons für einige Arten nachgewiesen oder impliziert werden konnte,^[44] wurde bis dato aus diesen Substanzklassen noch keine aktive Substanz eingegrenzt.^[45]

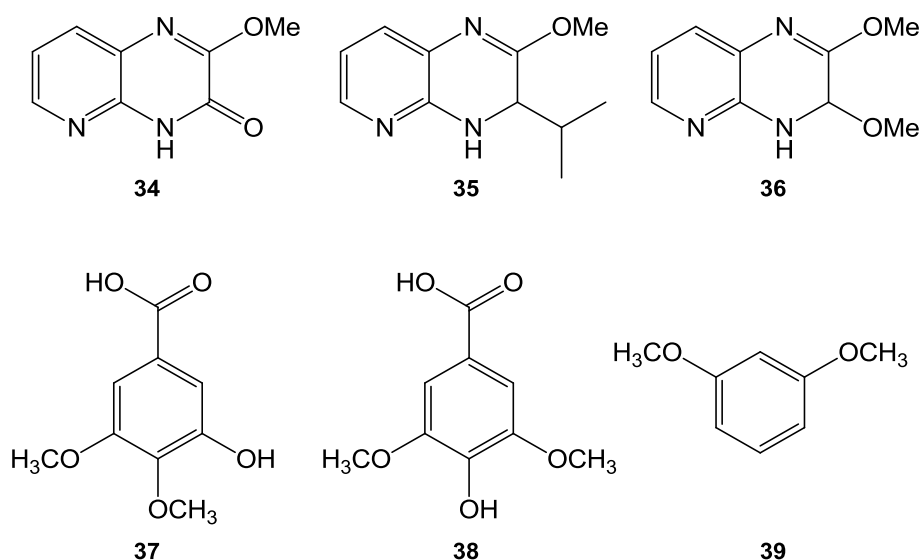


Abb. 12: Aktive Komponenten im Wehrsekret von *T. bielanensis* (oben) und *C. denticulata* (unten) sowie das Alarmpheromon aus *N. muscorum* (unten)

1.4 *Ceratophysella sigillata*

Im Zuge der Metabolom-Untersuchungen an verschiedenen Collembolenarten im Arbeitskreis SCHULZ durch BRASSE wurde auch die Art *Ceratophysella sigillata* näher untersucht. Collembolen der Gattung *Ceratophysella* treten besonders häufig im Schwarm auf.^[35] *Ceratophysella* ist mit 108 bekannten Arten die drittgrößte Gattung der Familie der Hypogastruridae, die 659 bekannte Arten umfasst und zur Ordnung der langgestreckten Arthropleonen zählt.^[35,46]

Ceratophysella sigillata (Abb. 13) wurde erstmals im Jahr 1891 durch UZEL beschrieben.^[47] Obwohl Collembolen gefrierintolerant sind, ist *C. sigillata* winteraktiv und neben *Sminthurus arborealis* die einzige bekannte Collembolenart, die sogar den Hauptteil ihrer Nahrung im Winter aufnimmt.^[48] Sie ist in höheren Lagen am nördlichen Rand der Alpen und in Tschechien beheimatet.^[47,49] Eine hervorragende Beschreibung ihrer Biologie findet sich bei ZETTEL^[47]: Die adulten Individuen sind nur über einen kurzen Zeitraum im März und April fortpflanzungsfähig. Dazu durchlaufen sie ein Epitokiestadium, in dem ihre Geschlechtsorgane ausgebildet sind. Dieses knappe Zeitfenster spricht stark für eine Synchronisation der Fortpflanzung durch Sexualpheromone. Wie bei den meisten Collembolenarten findet keine individuelle Verpaarung statt, sondern die Männchen geben Spermatophoren ab, die von einem beliebigen fortpflanzungsbereiten Weibchen aufgenommen werden. Dieses legt daraufhin nur 10-20 Eier ab, während für andere Collembolenarten Gelegegrößen von fünfzig Eiern die Norm sind.^[47,50]



Abb. 13: *Ceratophysella sigillata*, subadultes Individuum (links) und adultes Individuum (rechts); Massenaufreten von *C. sigillata* während der Schneeschmelze (Fotos © Frithjof Kohl, Reproduktion mit freundlicher Erlaubnis)

Die Jungtiere, die im Mai schlüpfen, durchlaufen wie die adulten Individuen mehrere Stadien, die sich morphologisch voneinander unterscheiden und durch Häutungen voneinander abgegrenzt sind. Subadulte Individuen beginnen ihre Ontogenese in der Morphe A. In dieser ist der *mucro* besonders stark ausgebildet, und die Tiere entwickeln ein ausstülpbares, feuchtes Vesikel (Bläschen) an einer ihrer beiden Antennen. Dadurch ist *C. sigillata* einerseits zu gerichteten Sprüngen in der Lage, andererseits dient das Antennenvesikel zusammen mit einem ganzjährig vorhandenen Analvesikel als Haftorgan, so dass die Tiere nach Sprüngen an ihrer Landeposition fixiert bleiben. Die ermöglicht es ihnen, auch vertikale Hindernisse zu erklettern. Nach einem kurzen Fressstadium ziehen sie sich in den Boden zurück und beginnen ihre Sommerdormanz, wozu sie in die inaktive Morphe C übergehen, bei der *mucro* und Antennenvesikel zurückgebildet sind. Dabei lagern sich die Tiere zu dicht zusammen und biegen ihre Antennen nach unten. ZETTEL vergleicht das äußere Erscheinungsbild einer dormanten Gruppe mit dem einer Schafherde.^[47] Ab Oktober gehen sie wieder in die Morphe A über, beginnen ihre Futteraufnahme aber erst wieder im Dezember. Im Februar beginnen große Kolonien von *C. sigillata* gerichtete Wanderungen über Waldboden und Schnee. Die Schwarmgrößen erreichen dabei 10^6 bis 10^7 , in einzelnen Fällen bis zu 10^9 Individuen.^[47,51] Während einzelne Tiere normalerweise vom menschlichen Beobachter aufgrund ihrer geringen Größe von 0.5 bis 1.5 mm nicht wahrgenommen werden, sind Schwärme gerade auf frischem Schnee besonders auffällig. Ihr Aussehen ist mit verschütteter grauer Farbe verglichen worden.^[47] CHRISTIAN und MEYER berichten von einem Feuerwehreinsatz in Tirol, bei dem mehrere Kolonien als mutmaßlich „bedenkliche Chemikalienablagerung“ unter

Schutzausrüstung von einer Straße abgesaugt wurden.^[52] Die Wanderungsgeschwindigkeit von *C. sigillata* beträgt je nach Untergrund ein bis drei Meter pro Stunde. Nach Beendigung der Wanderungsperiode im März gehen die Tiere wieder in die Epitokiemorphe über. Etwa die Hälfte der Tiere durchläuft nach der Paarung den Cyclus ein weiteres Jahr, einzelne Individuen werden bis zu drei Jahre alt. Durch die Möglichkeit einer zweiten Fortpflanzung wird die geringe Gelegegröße teilweise ausgeglichen, es wird aber auch das Vorhandensein von Wehrsubstanzen vermutet, die Eier und Jungtiere vor Fressfeinden schützen. Tatsächlich konnte bei verschiedenen natürlichen Fressfeinden eine Abschreckung beobachtet werden, der verantwortliche Signalstoff ist aber noch unbekannt.^[47] Ebenso ist die Struktur der Alarmpheromone nicht bekannt, welche bei *C. sigillata* eine Fluchtreaktion auslösen, wenn Artgenossen in der Umgebung von Fressfeinden angegriffen werden.

1.5 Sigillin aus *C. sigillata* und weitere Isocumarin-Polyketide

In Methylacetatextrakten von *Ceratophysella sigillata* wurden durch BRASSE (neben Lycopanen und Sterolen) verschiedene chlorhaltige Naturstoffe nachgewiesen.^[7] Das Auftreten von Artefakten konnte dabei durch sorgfältige Kontrolle der verwendeten Materialien und den Verzicht auf chlorierte Lösungsmittel ausgeschlossen werden. Durch hochauflösende Massenspektrometrie wurde gezeigt, dass die Hauptverbindung, die später Sigillin (**4**) genannt wurde, die Summenformel $C_{14}H_{15}O_6Cl_5$ (entsprechend 5 Doppelbindungsäquivalenten, DBEs) aufweist, und das der Basispeak mit der Masse 43 durch die Abspaltung einer Acetylgruppe hervorgerufen wird. Ein Gasphasen-Infrarotspektrum zeigte die Anwesenheit von zwei Hydroxygruppen an, von denen aber nur eine mit MSTFA leicht in den korrespondierenden Trimethylsilylether überführt werden konnte. Durch weitere Derivatisierungen konnte BRASSE auf das Vorhandensein eines Lactonrings schließen. Sigillin wurde per HPLC isoliert, so dass NMR-Untersuchungen möglich wurden. Durch DEPT-135-Messungen wurde der Substitutionsgrad aller 14 Kohlenstoffatome ermittelt. Dabei wurden eine olefinische Doppelbindung und zwei Carbonylgruppen gefunden. Die Anzahl der DBEs wies auf ein bicyclisches System hin. Durch 2D-NMR-Messungen konnte die Konnektivität weitestgehend aufgeklärt werden. Kern-OVERHAUSER-Messungen deuteten darauf hin, dass die Ringe transoid verknüpft sind und die freien

Hydroxygruppen axial angeordnet sind. Somit wurde durch BRASSE für Sigillin die in Abb. 14 angegebene Struktur **4** postuliert. Eine endocyclische Anordnung der olefinischen Doppelbindung wie in **41** und **42** erschien nach Abgleich von quantenchemisch berechneten und experimentellen IR-Daten weniger wahrscheinlich, konnte aber nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Aufgrund des bicyclischen Systems aus δ -Valerolacton und ankondensiertem sechsgliedrigen Alicyclus läßt sich Sigillin der Substanzklasse der Isocumarine zuordnen. Nach IUPAC erfolgt für diese und ähnliche Systeme die Zuordnung der Lokanten ausgehend vom Carboxyl-Kohlenstoffatom in Richtung des endocyclischen Sauerstoffatoms, wobei die Brückenkopf-atome den Lokanten des vorhergehenden Atoms mit dem Index a erhalten (Abb. 15).^[53] Dies steht im Gegensatz zur Nummerierung der Atome im Grundgerüst von monocyclischen Lactonen, bei denen der endocyclische Sauerstoff den Lokanten 1 zugeordnet bekommt (und die Reihung in Richtung des Carboxylkohlenstoffs fortgesetzt wird) und der Nummerierung der korrespondierenden offenkettigen Hydroxysäuren und -ester, in denen der Carboxylkohlenstoff den Lokanten 1 erhält.^[54] Im Rahmen dieser Arbeit wurde dem IUPAC-System gefolgt, so dass sich die Lokanten der Kohlenstoffatome je nach Art des diskutierten Moleküls unterscheiden.

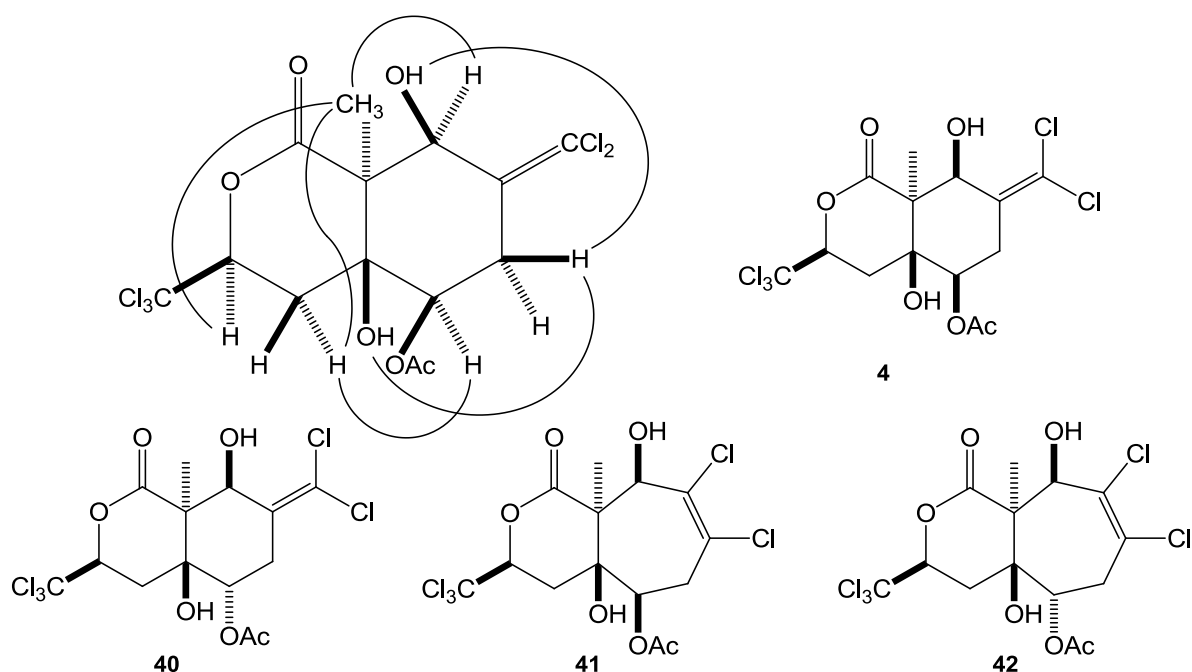


Abb. 14: Ausgewählte NOESY-Wechselwirkungen und postulierte Struktur des Sigillins nach BRASSE, weitere Strukturvorschläge 40-42^[7]

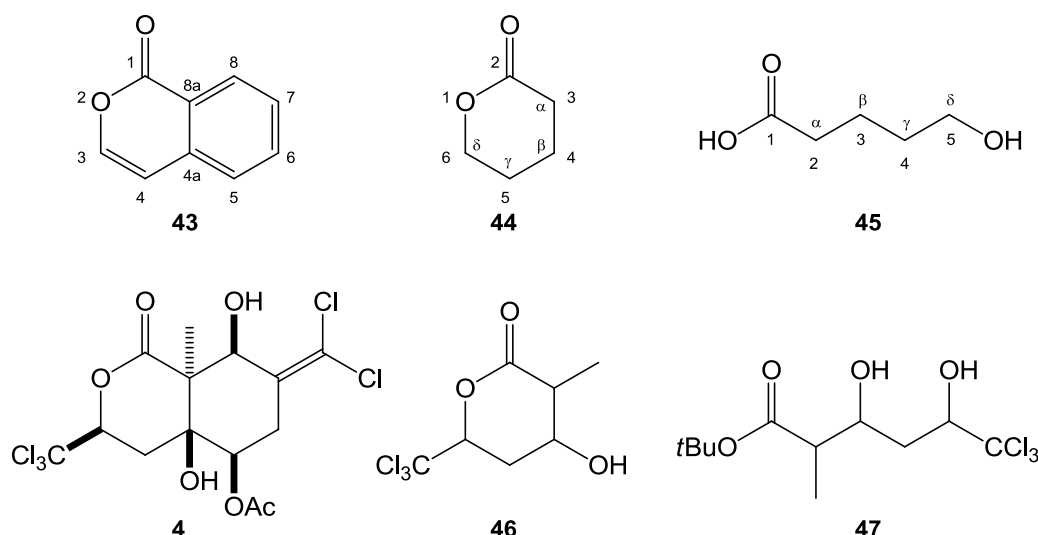


Abb. 15: Lokanten in Isocumarin-Derivaten, Lactonen und Estern am Beispiel des Isocumarins **43**, des δ -Valerolactons **44** und der 5-Hydroxyvaleriansäure (**45**), sowie das im Rahmen dieser Arbeit diskutierte Sigillin (**4**) und seine möglichen Vorstufen **46** und **47**.

Während sich einige wenige Isocumarine wie das Bergenin (**48**) aus anderen biosynthetischen Quellen ableiten,^[55] sind die meisten Vertreter dieser Substanzklasse Polyketide. Alle Isocumarine, die über den Polyketid-Biosyntheseweg gebildet werden, besitzen eine Hydroxyfunktion an C8, welche auch im Sigillin auftritt.^[56] Polyketide werden von Enzymkomplexen, den sogenannten Polyketid-Synthasen (PKS) gebildet. Die PKS weisen prinzipiell die gleichen Domänen wie die Fettsäuresynthasen auf: Ketosynthasen (KS) verlängern die Kette um eine C2-Einheit, Ketoreduktasen (KR) reduzieren die Ketogruppe in β -Position zum korrespondierenden Alkohol, Dehydratasen (DH) eliminieren den β -ständigen Alkohol zum α,β -ungesättigten Carboxylat, und Enoyl-Reduktasen (ER) reduzieren die Unsättigung zum Alkan.^[57] Jedoch sind in PKS in vielen Modulen entweder nicht alle Domänen vorhanden oder teilweise inaktiv, so dass nach der Kettenverlängerung keine komplette Reduktion zum Alkan auftritt, sondern Ketogruppen, Hydroxygruppen oder Unsättigungen im Molekül verbleiben. Polyketidsynthasen sind entweder sehr große Enzymkomplexe, in denen die Intermediate von Modul zu Modul weitergegeben werden (PKS Typ I), oder sie bestehen aus diskreten, monofunktionalen Enzymen (PKS Typ II). Werden Module in Typ-I-PKS mehrfach durchlaufen, spricht man von iterativen PKS, führt jedes Modul nur eine Transformation durch, handelt es sich um nicht-iterative Typ-I-PKS. In jüngerer Zeit sind zudem Chalcon-Synthase-artige PKS beschrieben worden, die einen anderen Funktionsmechanismus aufweisen und als PKS Typ III bezeichnet werden.^[58]

Das strukturell einfachste und am besten untersuchte Polyketid-Isocumarin ist Mellein (**49**), welches bereits 1933 durch Nishikawa aus *Aspergillus melleus* isoliert wurde und dessen Struktur im selben Jahr aufgeklärt werden konnte.^[59] Mellein wird biosynthetisch aus fünf Acetateinheiten gebildet, von denen die erste zum Alkohol und die dritte zum Olefin reduziert wird. Daraufhin kommt es unter Wasserabspaltung zur Ausbildung eines aromatischen Sechsrings, während die Lactonisierung bei der Abspaltung des Polyketids durch die Thioesterase (TE) erfolgt.^[60] Die Methylgruppe an C3, welche sich in abgewandelter Form auch im Sigillin findet, ist ein weiteres typisches Relikt dieser Biosynthese. Sigillin kann daher wie Mellein als ein Pentaketid aufgefasst werden.

Aromaten wie Mellein werden häufig durch Typ-II-PKS gebildet, alicyclische Pentaketide eher durch Typ-I-PKS. Ein Beispiel für ein einfaches, alicyclisches Pentaketid ist Ramulosin (**50**), welches 1960 durch STODOLA aus *Pestalotia ramulosa* isoliert worden ist.^[61] Inzwischen sind auch andere Derivate des Ramulosin bekannt, die strukturell dem Sigillin noch ähnlicher sind, wie das 8-Dihydroramulosin (**52**) aus *Botrytis* sp. und *Canoplea elegantula* und das 5-Hydroxyramulosin (**53**) aus *Phoma tropica*.^[62-64]

Eine Variation des Substitutionsmusters an C3 kann durch den Einbau anderer Startereinheiten als Acetat erreicht werden. Ein Beispiel dafür ist das Phyllodulcin (**51**) aus *Hydrangea serrata*, bei dem Cumarinsäure als Starter fungiert.^[65] Diese entsteht biosynthetisch aus der Aminosäure Phenylalanin. Im Jahr 1959 wurde Actinobolin (**56**) von HASKELL und BARTZ aus *Streptomyces griseoviridis* isoliert (Abb. 17).^[66] Die Struktur von Actinobolin konnte etwa zehn Jahre später postuliert werden.^[67] Hier fungiert ein Dipeptid als Starter und ersetzt dabei auch die zweite Acetateinheit, so dass es sich bei Actinobolin um ein Isocumarin handelt, welches formal lediglich aus drei Acetateinheiten besteht. Actinobolin weist wie Sigillin eine Hydroxyfunktion an der biosynthetisch ungewöhnlichen C5-Position auf.

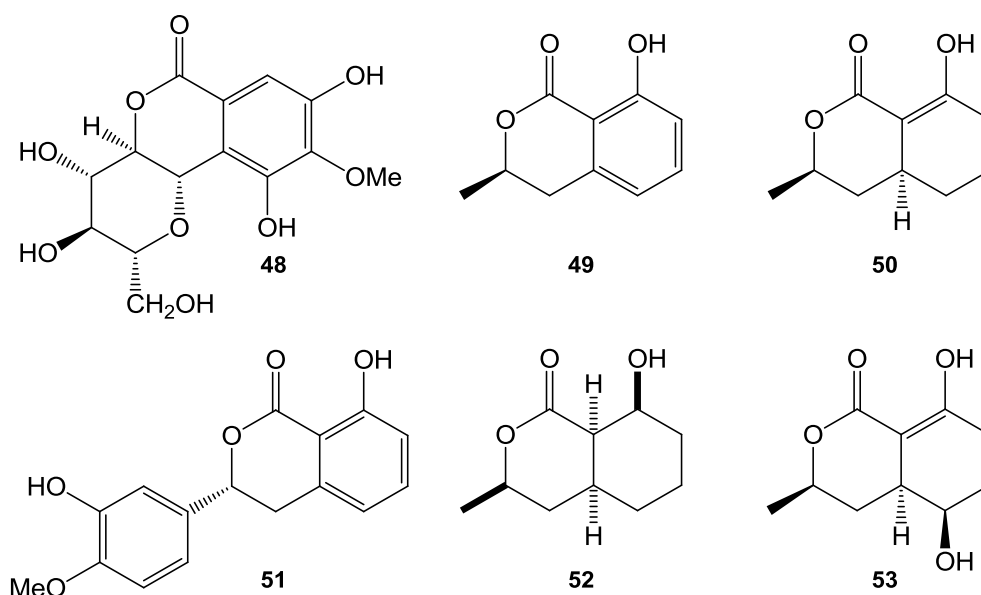


Abb. 16: Das nicht-polyketidische Isocoumarin Bergenin (48) sowie die Polyketid-Isocumarine Mellein (49), Ramulosin (50), Phyllodulcin (51), 8-Dihydroramulosin (52), und 5-Hydroxyramulosin (53).

Halogenierte Isocumarine sind selten. Wenn eine Chlorierung auftritt, so handelt es sich meist um eine elektrophile Substitutionsreaktion an aromatischen Isocumarinen.^[68] Ein Beispiel für ein Isocoumarin mit Chlorsubstituenten am aromatischen Ring ist das in Kap 1.2 erwähnte Ochratoxin A (16), weitere Beispiele (54,55) finden sich in *Periconia macrospinos* und *Swartzia laevicarpia* (Abb. 17).^[69,70] Die Einführung der Chlorsubstituenten erfolgt hier vermutlich direkt nach der Aromatisierung.^[69] Daher ist es bemerkenswert, dass 1979 durch UMEZAWA das Isocoumarin Bactobolin (57) isoliert werden konnte, welches eine Dichlormethylgruppe an C3 aufweist, im Übrigen aber identisch zum bereits erwähnten Actinobolin ist.^[71] Lange Zeit hielt man Pseudomonaden für die Produzenten von Bactobolin.^[66,71] Inzwischen konnte aber durch CLARDY gezeigt werden, dass *Burkholderia thailandensis* für die Produktion von Bactobolin verantwortlich ist.^[72] Das Genom von *B. thailandensis* konnte sequenziert werden, wobei mehrere bisher nicht zugeordnete PKS- und PKS/NRPS-codierende Gencluster identifiziert werden konnten, von denen eines durch CLARDY der Bactobolin-PKS/NRPS zugeordnet werden konnte, was zur Identifizierung des Biosynthesemechanismus führte.^[72,73]

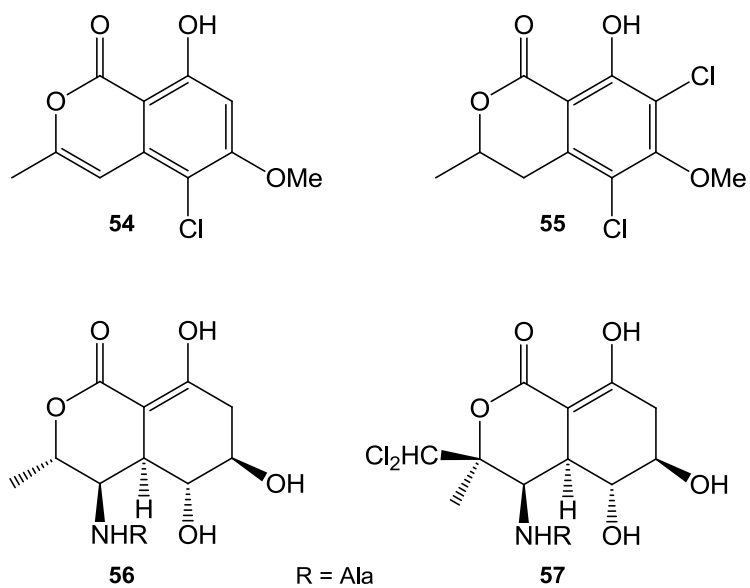


Abb. 17: Chlorierte Isocoumarine aus *S. laevicarpia* (links) und *P. macrospinosa*, sowie die PKS/NRPS-Hybriden Actinobolin und Bactobolin

2 Analysen

2.1 Endosymbionten und Vorüberlegungen zur Biosynthese

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit des Sigillins mit anderen Polyketid-Isocumarinen kann davon ausgegangen werden, dass es sich auch bei Sigillin um ein Polyketid handelt. Da es bisher nur einzelne Berichte über PKS in Metazoen gibt,^[74] wurde angenommen, dass nicht *C. sigillata* selbst, sondern Endosymbionten für die Produktion des Sigillins verantwortlich sein könnten. Daher wurden einzelne tote Collembolen auf YEM-Agar (yeast extract mannitol)^[75] aufgebracht und bei 28°C inkubiert. Zur Unterdrückung von Pilzwachstum wurde dem Medium Cycloheximid zugesetzt. Homogene Bereiche aus der resultierenden Bakterienkultur wurden umgeimpft und erneut inkubiert, wobei eine homogene, milchig-weiße Kultur erhalten wurde. Durch OVERMANN konnte die Kultur als *Pseudomonas fragi* identifiziert werden.^[76] *P. fragi* ist ein psychrotrophes Bakterium, also auch gegenüber tiefen Temperaturen beständig.^[77] Der Bakterienstamm wurde in YEM-Flüssigkulturmedium inkubiert, und die resultierende Mischung wurde sowohl mit Dichlormethan als auch mit Tetrahydrofuran extrahiert. Es wurden jedoch weder Sigillin noch andere chlorierte Verbindungen identifiziert. Auch die Verwendung von chloridreichem LB-Flüssigkulturmedium (lysogeny broth)^[78] führte nicht zum gewünschten Erfolg. Ein möglicher Biosyntheseweg, der ohne die Identifizierung des Sigillin-Produzenten jedoch nicht verifiziert werden kann, wird im Folgenden vorgestellt. Dabei wird davon ausgegangen, dass es sich bei der für Sigillin zuständigen PKS um eine nicht-iterative Typ-I-PKS handelt, wobei dieses auf den aliphatischen Charakter des resultierenden Naturstoffs und die sich voneinander deutlich unterscheidenden Transformationen in den einzelnen Modulen zurückgeführt wurde. Eine Herkunft aus Pilzen kann dabei nahezu ausgeschlossen werden, da fungale PKS nur Acetateinheiten zur Kettenverlängerung nutzen, während im Sigillin die Methylgruppen an C7 und C8a vermutlich aus Propionat stammen.^[79]

Die hypothetische Sigillin-Polyketidsynthese besteht aus vier Modulen, die nacheinander durchlaufen werden (vgl. Abb. 18). Vor der ersten Kettenverlängerung wird ein Molekül Trichloracetyl-CoA (**58**) von einer Acyl-Transferase (AT) auf das Acyl-Carrier-Protein aufgeladen. Der enzymgebundene Thioester wird im Folgenden vom ACP auf die Ketosynthase im ersten Modul übertragen und von dieser durch eine Ketosynthase mit ACP-gebundenem Malonat unter Decarboxylierung um eine

Acetateinheit verlängert. Danach wird die β -Ketofunktion des resultierenden ACP-Thioesters von einer Ketoreduktase unter Verwendung von NADPH als Cofaktor in den korrespondierenden Alkohol **60** überführt. Im Folgenden findet eine Übertragung auf die Ketosynthase in Modul 2 statt. Hier erfolgt eine analoge Kettenverlängerung um eine Acetateinheit, eine Ketoreduktase ist hier jedoch nicht vorhanden oder inaktiv, sodass ein β -Keto-thioester (**61**) an das nächste Modul weitergereicht wird. Dort erfolgt zunächst der Einbau einer Trichlorpropionateinheit durch die KS, dann wird durch die KR zum Alkohol reduziert und durch eine Dehydratase (DH) zum α,β -ungesättigten enzymgebundenen Ketoester **65** umgesetzt. Der Enoyl-Reduktase-katalysierte 1,4-Angriff des Hydrids aus dem Enzym-Kofaktor NADPH würde normalerweise im wässrigen Medium unter Reprotonierung zum gesättigten Ester führen.^[80] In diesem Schritt könnte es aber statt zu einer Reprotonierung auch zu einer Eliminierung von Chlorid aus der α -ständigen CCl_3 -Gruppe kommen, so dass ein neuer α,β -ungesättigter Ester (**62**) entsteht, der nun an Modul 4 weitergereicht wird.^[81] Hier wird durch die KS erneut eine Propionateinheit eingeführt, diesmal jedoch ohne Chlorsubstituenten. Der resultierende β -Ketoester **66** ist deutlich stärker CH-acide als die entsprechende β -Hydroxyverbindungen, so dass es wahrscheinlich zu diesem Zeitpunkt zur intramolekularen Aldolreaktion unter Mode F Faltung^[82] und Ausbildung des alicyclischen Sechsrings **67** kommt. Eventuell ist eine PKS-interne Cyclase an dieser Reaktion beteiligt, da das Gleichgewicht der Aldolreaktion bei hohem Substitutionsgrad für gewöhnlich auf der Seite der Edukte liegt. Die resultierende Hydroxyfunktion an C4a kann aufgrund des quartären Kohlenstoffatoms C8a und den reduzierten Funktionalitäten an C3 und C6 nicht unter Ausbildung einer zu einer Carbonylgruppe konjugierten olefinischen Doppelbindung eliminieren, so dass es (anders als bei allen aromatischen und den meisten aliphatischen Polyketiden) zu keiner Kondensationsreaktion kommt. Abschließend reduziert eine KR die Ketogruppe an C8 zum Alkohol **63**, und die Thioesterase lädt das Molekül vom Enzymkomplex ab, wobei es unter Angriff des Alkohols an C3 zur Lactonisierung und somit zur Ausbildung des bicyclischen Systems kommt. Danach wird das Molekül von diskreten Enzymen weiter modifiziert (Post-PKS-Processing).^[57] Eine Monooxygenase führt die ungewöhnliche Hydroxyfunktion an C5 ein, welche abschließend von einer Acyltransferase mit Acetyl-CoA zum Sigillin (**4**) acyliert wird.

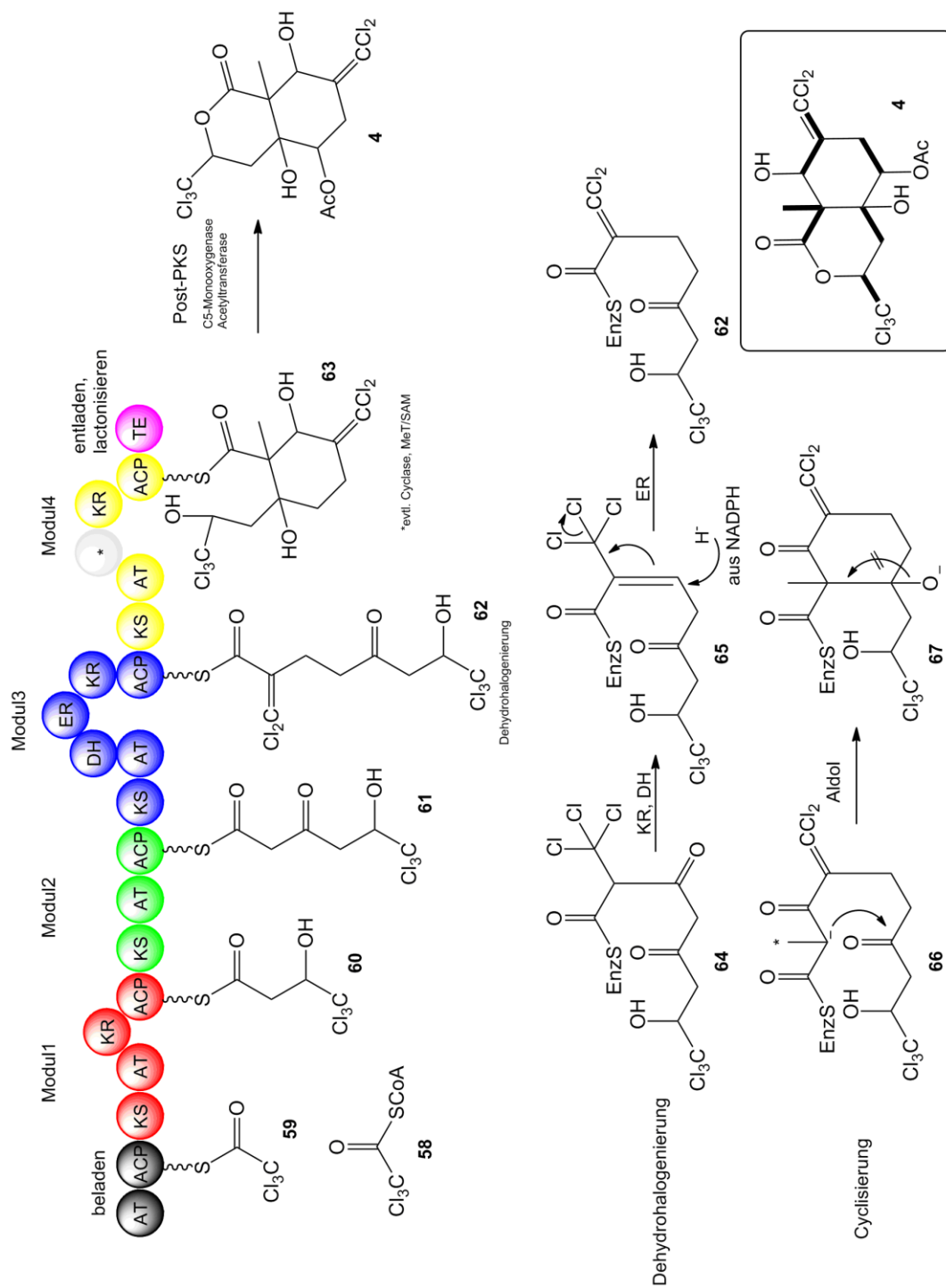


Abb. 18: Hypothetische Sigillin-Typ-I-PKS (oben), Schlüsselschritte der Sigillin-Biosynthese (unten links), Anordnung der Acetat- und Propionat-Untereinheiten (unten rechts)

Der Einbau von Propionateinheiten ist wie bereits erwähnt in bakteriellen Polyketiden weit verbreitet und wurde daher im obigen hypothetischen Biosyntheschema in den Aufbau des Kohlenstoffgrundgerüsts durch die PKS integriert.^[79] Ebenso könnte die Methylgruppe an C8a natürlich auch durch eine nachträgliche Methylierung mit S-Adenosylmethionin (SAM) eingeführt worden sein. Dadurch würde sich jedoch während des Aufbaus des Polyketid-Grundgerüsts die Gelegenheit zu einer Aldolkondensation unter Verlust der Hydroxygruppe an C4a ergeben, wie sie in der Biosynthese des Bactobolins auftritt.^[73] Während eine Post-PKS-Reoxidation definitiv denkbar wäre, würde dies zusammen mit der Methylierung das Vorhandensein einer zusätzlichen Monooxygenase und Methyltransferase erfordern.^[83]

Die enzymatische Halogenierung wurde dagegen bewusst vor den PKS-katalysierten Aufbau des Polyketids gestellt, da die entsprechenden Positionen im Produkt nur wenig gegenüber einem elektrophilen Angriff durch Hypochlorit aktiviert sind, wie er von Häm-Eisen- oder Vanadium-CPOs vorausgesetzt wird (vgl. Kap. 1.2).^[26] Zudem ist das fertige Polyketid sehr sperrig und würde hochspezialisierte Halogenasen oder Haloperoxidasen benötigen. Im Acetat ist die α -Position hingegen durch ihre erhöhte CH-Acidität gegenüber einer Halogenierung aktiviert. Auch im Fall der bereits diskutierten Sekundärmetaboliten Bactobolin (**55**), Chloramphenicol (**20**) und dem (trichlormethylierten) Barbamid (**24**) erfolgt die Chlorierung an einfacheren Vorstufen.^[73,84] Zudem ist biogenes Trichloracetat gut bekannt, und tritt beispielsweise durch oxidativen Abbau von Huminsäuren ubiquitär in geringen Mengen im Waldboden auf.^[85] Komplizierter zu rechtfertigen ist der Einbau einer β,β,β -Trichlorpropionateinheit, die sich jedoch genau wie Trichloracetat durch den Abbau von Trichlorpyruvat ergeben könnte.^[81] Eine Alternative ist radikalische Halogenierung durch nicht-Häm-Eisen(II)-abhängige Halogenasen. Als Substrat würde neben Propionat auch Methylmalonat in Frage kommen, die bisherigen Beispiele für radikalische Alkylhalogenierungen beschränken sich allerdings zumeist auf Aminosäuren.^[29,68]

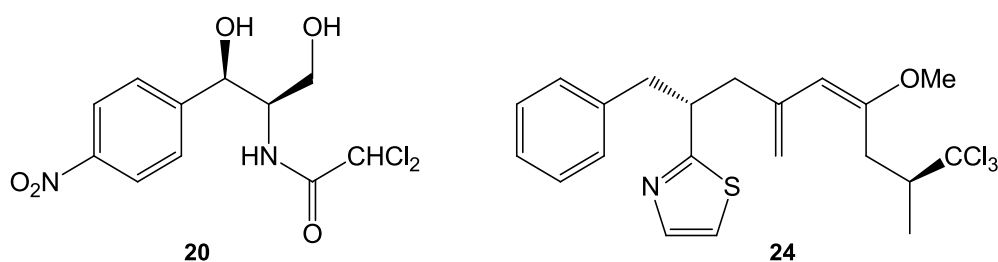


Abb. 19: Chlorierte Sekundärmetaboliten Chloramphenicol (20) und Barbamid (24)

Eine proteinogene Herkunft der Kohlenstoffatome C3 bis C5 in Analogie zur Biosynthese des Bactobolins wäre möglich, müsste allerdings unter Desaminierung ohne oxidativen Abbau der Aminosäure ablaufen. Dieser Erklärungsansatz erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Herkunft der chlorierten Propionateinheit. Eine Dimerisierung von zwei Polyketiden mit proteinogenen, halogenierten Starteinheiten ist denkbar,^[86] entfernt sich aber weit von der etablierten Isocumarin-Biosynthese.

Viele Isocumarine weisen interessante biozide Eigenschaften auf. So sind beispielsweise Oospolacton (68), Cladosporin (69) und 6-Methoxymellein (70) Fungizide,^[87] die bereits erwähnten Isocumarine Mellein (49) und Ramulosin (50) inhibieren die Keimung verschiedener Pflanzenarten,^[87,88] und Ramulosin und Dihydroramulosin sind schwach antimikrobiell aktiv.^[62] Actinobolin (56) und Bactobolin (57) sind potentere Antibiotika. Bactobolin ist dabei um eine Zehnerpotenz stärker aktiv gegen *Escherichia coli* als Actinobolin, und weist zusätzlich dazu eine um nahezu drei Zehnerpotenzen stärkere Antitumoraktivität gegen Maus-Krebszellen auf.^[89] Da das einzige Unterscheidungsmerkmal zwischen diesen Isocumarinen die zusätzliche Dichlormethylgruppe im Bactobolin ist, scheint diese direkt für die höhere bakterizide und cytostatische Wirkung verantwortlich zu sein. Diese Struktur-Wirkungsbeziehung ist durch die Synthese des monochlormethylierten Derivats bestätigt worden, welches in seiner Aktivität gegen verschiedene Bakterien zwischen den beiden Naturstoffen liegt.^[90] Für das strukturähnliche pentachlorierte Sigillin kann also unter Umständen eine hohe antibiotische oder cytostatische Wirkung erwartet werden. Leider war die durch BRASSE isolierte Menge des reinen Naturstoffs (ca. 1 mg) für Biotests nicht ausreichend. Es wurden jedoch durch KUNZE, SASSE und NAGRODZKA bereits verschiedene Derivate getestet, die entweder das Strukturmotiv des trichlormethylierten Valerolactons oder des dichlormethylierten Alicyclus aufnehmen.^[91,92] Dabei konnte bei einigen Verbindungen bereits eine hemmende

Wirkung auf das quorum sensing-System verschiedener Bakterien beobachtet werden, während ein α,β -ungesättigtes Lacton in erhöhten Konzentrationen auch fungizide Wirkung aufweist.

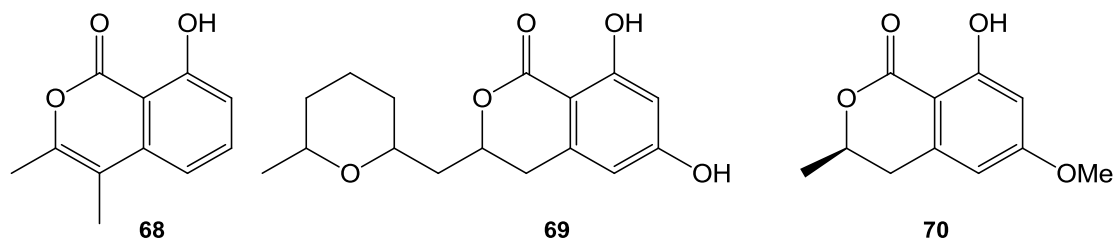


Abb. 20: Bioaktive Isocumarine Oospolacton (68), Cladosporin (69) und 6-Methoxymellein (70)

2.2 Neue Sigillinderivate

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Extraktion von *C. sigillata* im Frühjahr 2009 und 2010 wiederholt. Dazu wurde zunächst mit Pentan ein Cuticularabwasch vorgenommen, der daraufhin mit Methylacetat wiederholt wurde. Die Extrakte wurden per EI-GC/MS untersucht. Der Pentanabwasch enthält neben den chlorierten Verbindungen viel Cholesterin und Lycopane; bei der Reextraktion mit Methylacetat ist das Verhältnis von chlorierten Verbindungen zu Sterolen und Lycopanen in der Regel besser. Werden die Individuen nach Erhalt zügig extrahiert, so ist der Gehalt an chlorierten Verbindungen höher als nach mehrtägiger Lagerung bei -78°C . Eine Homogenisierung der zu analysierenden Individuen führte wider Erwarten zu einer geringeren Wiederfindungsrate als ein Cuticularabwasch, da die Probe durch austretende Hämolymphe einen hohen Wassergehalt aufwies. Die Extrakte des Jahres 2009 enthielten dabei deutlich mehr Sigillin als die des Jahres 2010. Der höchste Sigillingehalt wurde in einem Cuticularabwasch von lebenden Individuen mit Methylacetat erhalten. Das Totalionenchromatogramm ist in Abb. 21 dargestellt. Neben den bereits von BRASSE beschriebenen Sterolen (**x** - **aa**) und Lycopanen (**ab** - **ad**) tritt hier Sigillin (**o**) als intensivster Peak auf.

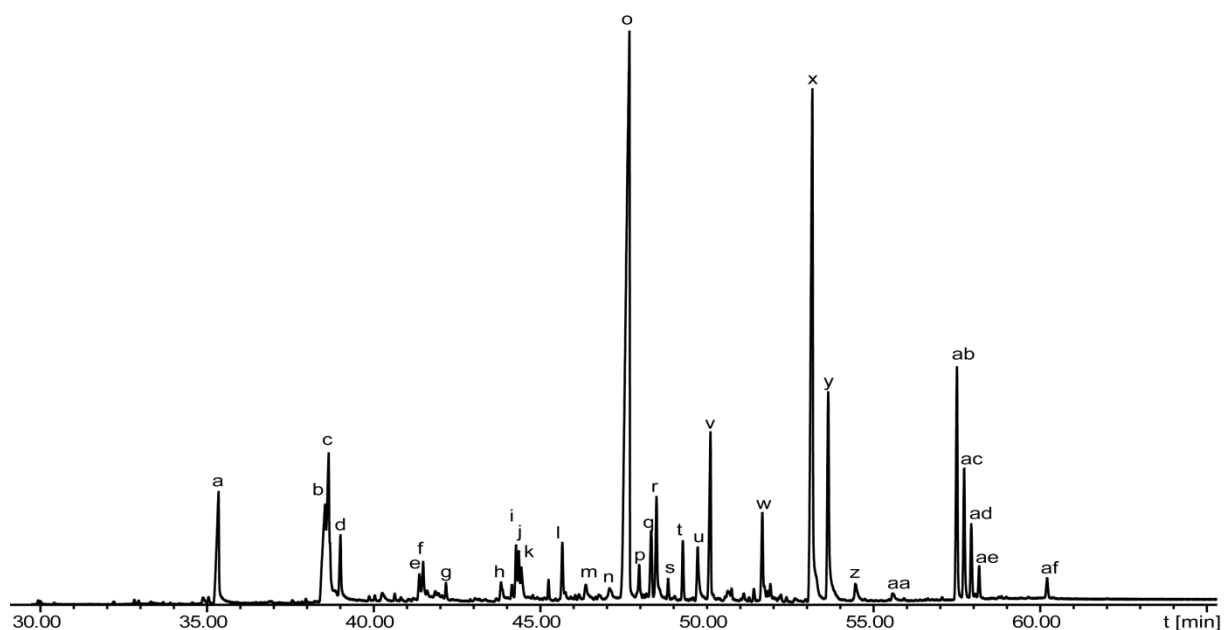


Abb. 21: Totalionenchromatogramm eines Methylacetat-Cuticularabwaschs von *C. sigillata* (Winter 08/09). a) Palmitinsäure, b) Linolsäure, c) Ölsäure/Elaidinsäure?, d) Stearinsäure, e) Arachidonsäure, f) polyunges. C₂₀-Fettsäure, g) acetyliertes Sigillinderivat, Cl₃, h) acetyliertes Sigillinderivat, Cl₄, i) unbek., j) acetyliertes Sigillinderivat, Cl₃, k) acetyliertes Sigillinderivat, Cl₅, l) acetyliertes Sigillinderivat, Cl₄, m) Sigillin C, n) Sigillin D, o) Sigillin A, p) unbek. deacetyliertes Sigillinderivat, Cl₅, q) Sigillin G, r) Sigillin B, s) unbek. Sigillinderivat, t) Squalen, u) Sigillin H, v) Sigillin E, w) Sigillin F, x) Cholesterol, y) Desmosterol, z) Campesterol, aa) Stigmastenol? ab) Lycopan, ac) Lycopaen, ad) Lycopadien, ae) Phytolpalmitat, af) Phytololeat

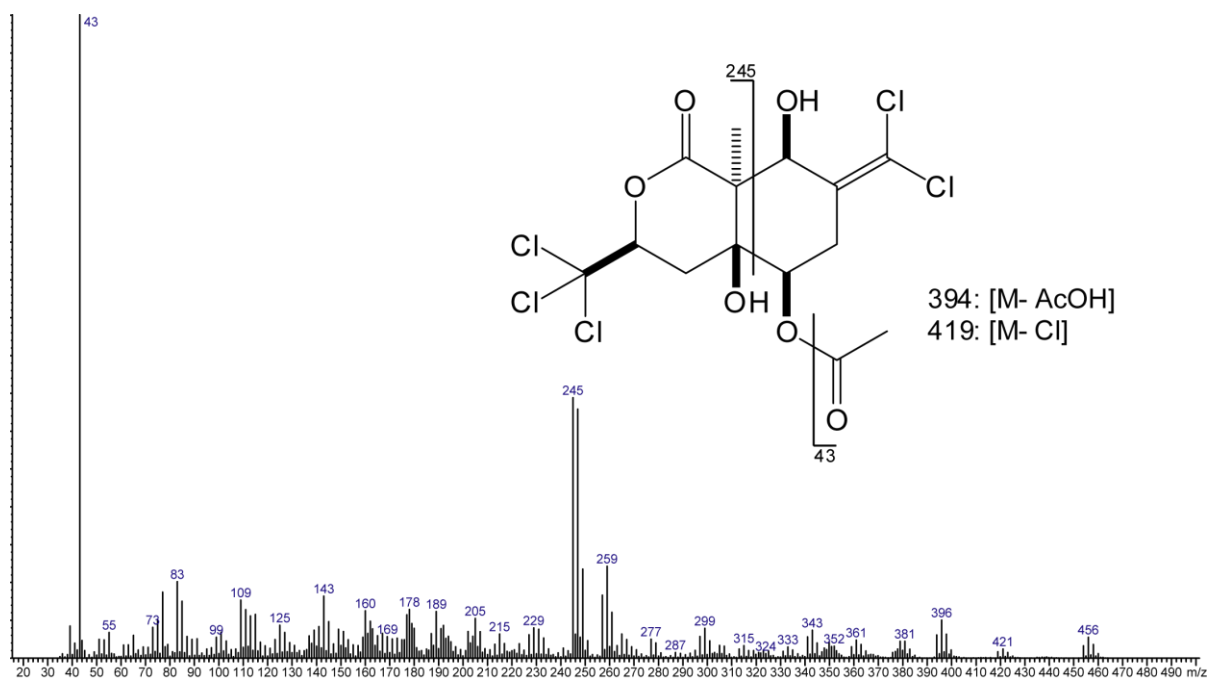


Abb. 22: Massenspektrum des Sigillins und charakteristische Fragmentionen

Im Massenspektrum des Sigillins (Abb. 22) tritt als Basispeak das Ion mit $m/z = 43$ auf. Wie bereits von Brasse durch HR-MS gezeigt werden konnte, handelt es sich dabei um ein Acetyl-Kation, welches durch Fragmentierung der C-O-Bindung im Acetatrest des Sigillins entsteht. Die positive Ladung wird auf dem Acylrest so gut stabilisiert, dass kein korrespondierendes Fragment mit $[M-43]$ detektiert werden kann.^[93] Dafür tritt aber das Fragmentation $[M-60]$ auf, welches vermutlich durch Eliminierung von Essigsäure entsteht. Des Weiteren findet sich als schwerstes Fragmentierungsprodukt das Ion mit $m/z = 419$ $[M-35]$, welches durch die Abspaltung eines Chlorsubstituenten hervorgerufen wird. Das sehr intensive Ion mit der Masse 245 entsteht durch einen Zerfallsprozess, welcher von FINDLAY bereits für die Fragmentierung von Dihydroramulosin (**52**) postuliert worden ist und sich aufgrund der ähnlichen Struktur des Sigillins übertragen lassen sollte (Abb. 23).^[63] Dabei wird über einen sechsgliedrigen Übergangszustand das Proton der Hydroxylgruppe an C8 auf den Sauerstoff der Carboxylgruppe übertragen, wobei es zu einer heterolytischen Bindungsspaltung zwischen C8 und C8a kommt. Das resultierende Radikalkation **71** stabilisiert sich unter homolytischer Spaltung der Bindung zwischen C4a und C5, wodurch das protonierte α,β -ungesättigte Lacton **72** mit der Masse 245 entsteht. Das Isotopenmuster des korrespondierenden Fragments im Sigillin entspricht drei Chloratomen und ist somit konsistent mit der postulierten Struktur.

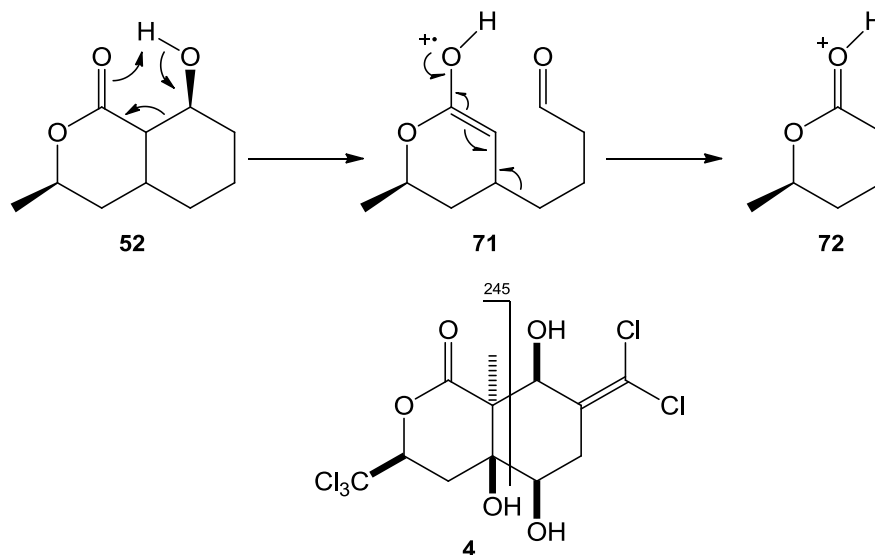


Abb. 23: Fragmentierung des Dihydroramulosins (**52**) nach FINDLAY,^[63] korrespondierende Fragmentierung im Sigillin (**4**)

Neben der Stammverbindung (Sigillin A) finden sich in den Naturextrakten von *C. sigillata* noch weitere chlorierte Verbindungen, deren Grundgerüst identisch zu dem des Sigillins ist. Die Massenspektren dieser Verbindungen befinden sich im Anhang. Leicht zu identifizieren ist das deacetylierte Sigillin B (**75**): es weist bei gleichem Chlor-Isotopenmuster eine um 42 amu geringere Masse auf. Das charakteristische Ion mit $m/z = 43$ fehlt nahezu vollständig, während sich die Masse des Lactonring-Fragments ($m/z = 245$) nicht verändert hat. Sigillin B eluiert aufgrund seiner höheren Polarität im Gaschromatographen etwa 60 KOVÁTS-Einheiten später.^[94]

Das tetrachlorierte Sigillin C (**73**) eluiert etwa 90 KOVÁTS-Einheiten vor Sigillin. Das Molekularion hat eine Masse von 420 amu und besitzt ein Cl_4 -Isotopenmuster. Die Masse lässt darauf schließen, dass im Vergleich zum Sigillin keine zusätzliche Unsättigung besteht. Die Masse des Lactonfragments ist auf 211 amu reduziert und das Fragment weist ein Cl_2 -Isotopenmuster auf. Das Massenspektrum ist also konsistent mit einem Einbau von Dichloracetat als Polyketid-Starter, während die Dichlormethylengruppe an C7 unverändert ist. Ebenso wie für die pentachlorierten Verbindungen findet sich auch hier wieder das etwas später eluierende Deacetyl-Derivat **74** (Sigillin D).

Tabelle 1: KOVÁTS-Indices (RI) und relative Intensitäten der verschiedenen chlorierten Derivate. Die Buchstaben bezeichnen die korrespondierenden Peaks in Abb. 21

Peak	T _r [min]	RI	rel. Intens. (%)	Zuordnung
g	42.171	2353	1	
h	43.822	2456	2	
j	44.356	2490	4	
k	44.433	2495	3	
l	45.661	2577	4	
m	46.365	2624	2	Sigillin C, 73
n	47.078	2673	2	Sigillin D, 74
o	47.673	2714	100	Sigillin A, 04
p	47.968	2735	3	
q	48.329	2761	6	Sigillin G, 76
r	48.488	2772	9	Sigillin B, 75
s	48.837	2797	1	
u	49.723	2862	6	Sigillin H*, 77
v	50.105	2890	13	Sigillin E, 78
w	51.662	3009	8	Sigillin F, 79

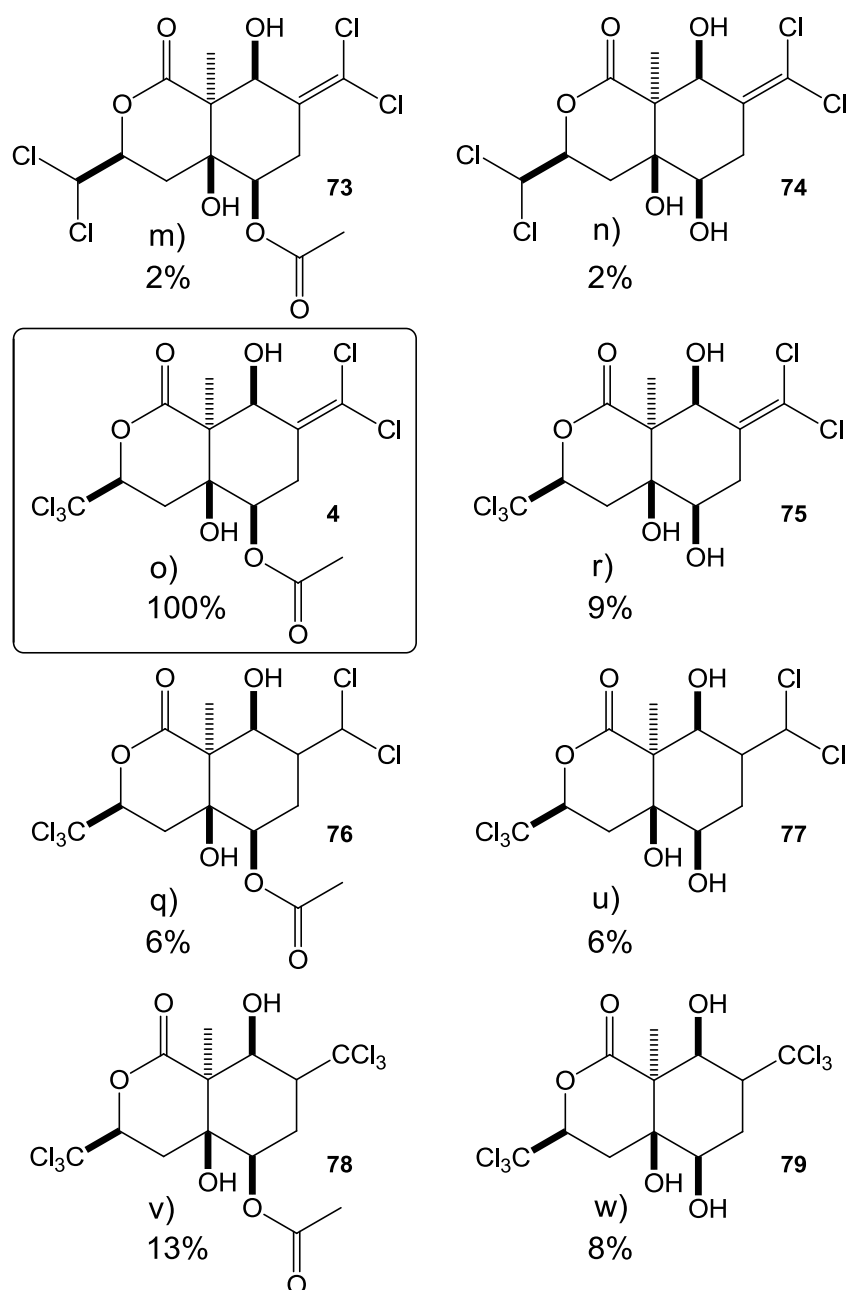


Abb. 24: Sigillin und weitere identifizierte Sigillinderivate. Die Buchstaben bezeichnen die korrespondierenden Peaks in Abb. 21, und die Prozentangaben deren relative Intensitäten

Etwa 180 Einheiten später als das Sigillin eluiert das hexachlorierte Sigillin E (**78**), welches zwei Trichlormethylgruppen an C3 und C7 aufweist. Hier scheint es also während der Biosynthese nicht zur Eliminierung gekommen zu sein. Das Hexachlorderivat enthält wieder das Ion 43 als Basispeak. Die Masse des Lactonfragments ist unverändert. Das Molekularion ist im Gegensatz zum Sigillin nicht vorhanden, es findet sich aber $[M-18]$ mit $m/z = 472$. Dieses Ion und andere Fragmente im hohen Massenbereich wie $m/z = 429$ $[M-61]$ weisen ein Isotopenmuster

auf, welches dem Einbau von sechs Chloratomen entspricht. Das Ion 85, welches kein Chlorisotopenmuster besitzt, ist hier im Gegensatz zum Sigillin sehr intensiv. HR-MS-Messungen durch BEUERLE haben gezeigt, dass es durch ein Fragment mit der Summenformel $C_4H_5O_2$ hervorgerufen wird.^[95] Das deacetylierte Hexachlorderivat Sigillin F (**79**) eluiert etwa 100 Einheiten später als Sigillin E. Hier fehlt das Ion 43, so dass Ion 85 den Basispeak darstellt.

Ein weiterer Satz chlorierter Sigillin-Analoga weist ebenfalls ein intensives 85er-Ion auf. Diese Verbindungen zeigen wie die Hexachlorderivate kein Molekularion, eine Derivatisierung mit MSTFA resultiert jedoch bei der acetylierten Verbindung **76** (Sigillin G) im charakteristischen [M-15]-Fragmentation bei $m/z = 513$, was einer Masse der underivatisierten Verbindung von 456 amu entspricht. Das Lactonfragment hat wieder eine Masse von 245, ist also gegenüber Sigillin unverändert. Die gegenüber Sigillin um zwei erhöhte Gesamtmasse lässt sich also darauf zurückführen, dass an C7 keine Trichlormethylgruppe eingebaut wurde, die anschließend zur Dichlormethylengruppe eliminiert ist, sondern eine Dichlormethylgruppe aus Dichlorpropionat. Wie in den Hexachlorderivaten finden sich auch hier die Fragmente [M-18] und [M-60] sowie das bereits erwähnte Ion 85. Auch das deacetylierte Derivat **77** (Sigillin H) lässt sich nachweisen. Es eluiert etwa 100 Einheiten später, und seine intensivsten Ionen sind $m/z = 85$ und $m/z = 245$.

Im niedrigeren Temperaturbereich eluieren in geringen Mengen noch weitere chlorierte Naturstoffe geringerer Masse, deren Struktur nicht bestimmt werden konnte, die aber alle einen Basispeak der Masse 43 aufweisen. Bei zweien mit den Molekularionen $m/z = 418$ (**1** in Abb. 21) und $m/z = 384$ (**j**) könnte es sich um die bereits von BRASSE beschriebenen Tetra- und Trichlorderivate mit 6 bzw. 5 DBEs handeln.^[7]

3 Synthesen

3.1 Bisherige Arbeiten

Als durch NAGRODZKA im Jahr 2002 die ersten Untersuchungen zu einem möglichen synthetischen Zugang zu Sigillin unternommen wurden,^[96] gab es nur wenige Vorarbeiten zur Reaktivität δ -trichlormethylierter Valerolactone und ihrer Vorstufen. Das einzige gut untersuchte System war das der trichlormethylierten Cyclopropancarbonsäurelactone (wie **80**, Abb. 25), die Zwischenprodukte in der Synthese von Permethrin **81** und anderen Pyrethroid-Insektiziden sind,^[97,98] die man zwar formal als verbrückte Sechsringlactone auffassen kann, deren chemische Eigenschaften sich aber deutlich von denen anderer Valerolactone unterscheiden. Leider wird die Cyclopropylgruppe bei der Synthese dieser Verbindungen oft früh eingeführt, oder ihr Aufbau ist der Schlüsselschritt der Cyclisierung, so dass die beschriebenen Synthesewege nicht zum Aufbau des Sigillin-Gerüsts herangezogen werden konnten. Es war ferner bekannt, dass trichlormethylierte Valerolactone durch Hetero-DIELS-ALDER-Reaktionen hergestellt werden können. Dabei wurden jedoch nur α,β -ungesättigte Lactone wie **82**^[99] oder das aromatische Isocumarin **83**^[100] gewonnen. Eine Lactonisierung unter Retention eines Sauerstoffsubstituenten in β -Position, wie er im Sigillin auftritt, gelang zuvor nur, wenn beide benachbarten Kohlenstoffatome quartär sind,^[101] was im Sigillin nur auf C8a, nicht aber auf C3 zutrifft. Die einzige Ausnahme bestand in der Darstellung des β -Hydroxylactons **88** durch FUJISAWA per saurer Cyclisierung der offenkettigen Dihydroxycarbonsäure **87**.^[102]

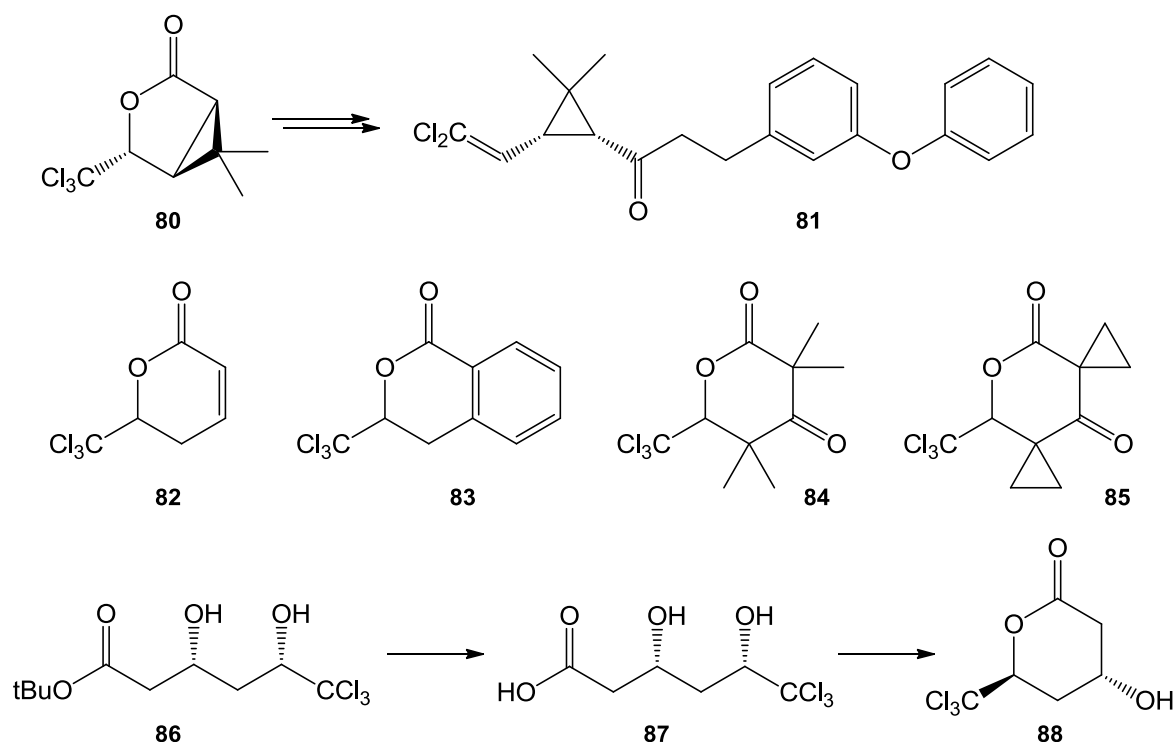


Abb. 25: Vor Beginn der Untersuchungen zur Totalsynthese von Sigillin bekannte δ -Trichlormethylvalerolactone (oben), Hydroxylactonsynthese von FUJISAWA^[102] (unten)

Die Synthese dieser Säure wurde durch NAGRODZKA nachvollzogen, die abschließende Cyclisierung gelang jedoch nicht. Stattdessen trat neben der Lactonisierungsreaktion auch immer eine Dehydratisierung zur ungesättigten Verbindung **82** auf (Abb. 26). Das gleiche Ergebnis trat bei Verwendung des korrespondierenden Ethyl- (**98**) oder *tert*-Butylesters **86** auf. Bei dem Versuch einer sauer katalysierten Lactonisierung des β -Ketoesters **89** zum Ketolacton **92** kam es dagegen zur Decarboxylierung zum Keton **94**. Diese Umsetzungen wurden durch NAGRODZKA auf die α -methylverzweigten Analoga **89** und **97** übertragen, so dass das entsprechende α,β -ungesättigte Lacton **91** zugänglich wurde. Hier konnten gelegentlich in geringen Mengen auch Hydroxylacton **46** und Ketolacton **93** erhalten werden. Diese Umsetzung war aber nicht reproduzierbar. Durch eine DIELS-ALDER-Reaktion, in der Lacton **82** als Dienophil agiert, konnte die bicyclische Modellverbindung **102** erhalten werden.^[91] In Vorbereitung auf die vorliegende Arbeit entstand außerdem die bicyclische Modellverbindung **106** ausgehend von Alicycclus **103**.^[103] Diesen Modellverbindungen ist aber gemein, dass wichtige funktionelle Gruppen fehlen, und sich nicht – oder nicht mit vertretbarem Aufwand – in das Molekül einführen lassen. Insbesondere die Hydroxygruppe an C4a des Sigillins fehlt in diesen Modellen.

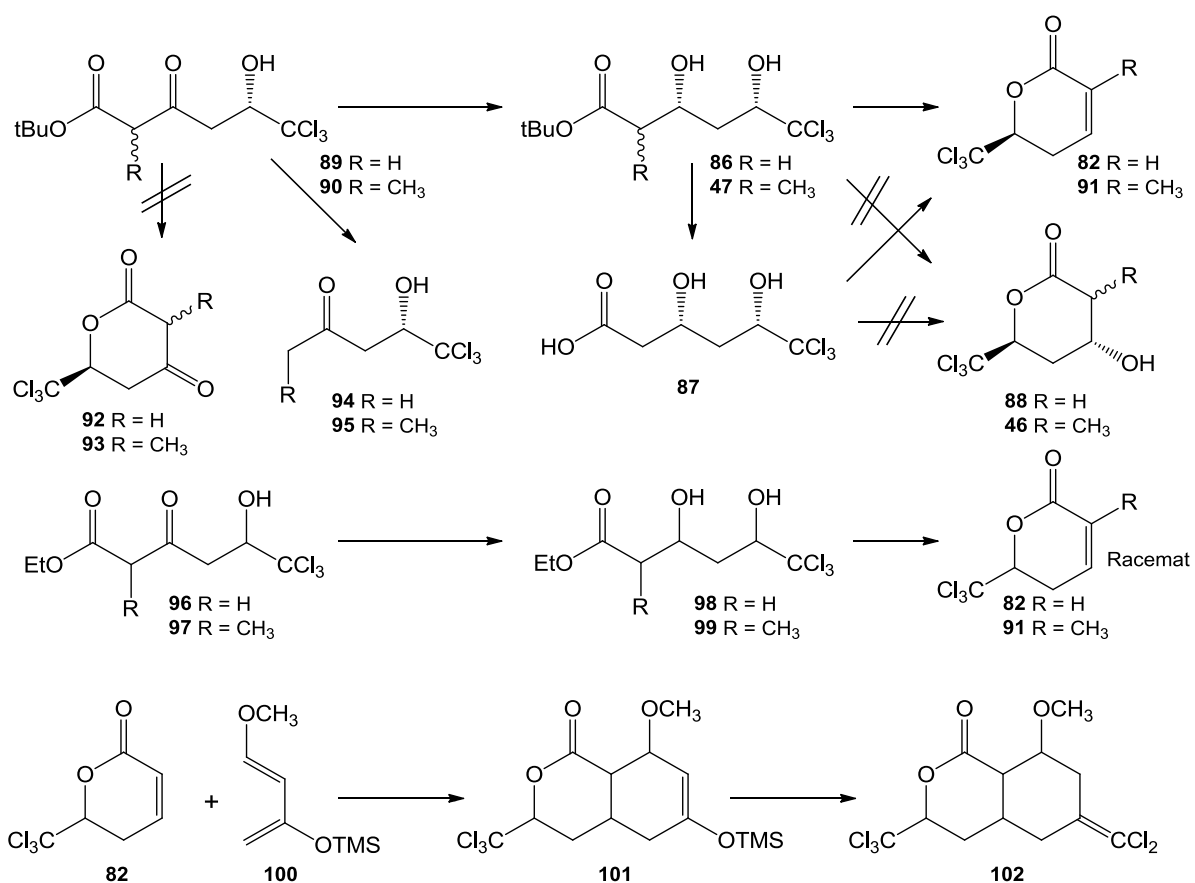


Abb. 26: Synthesen von ungesättigten Trichlormethylvalerolactonen und bicyclischen Modellverbindungen durch NAGRODZKA^[91,96]

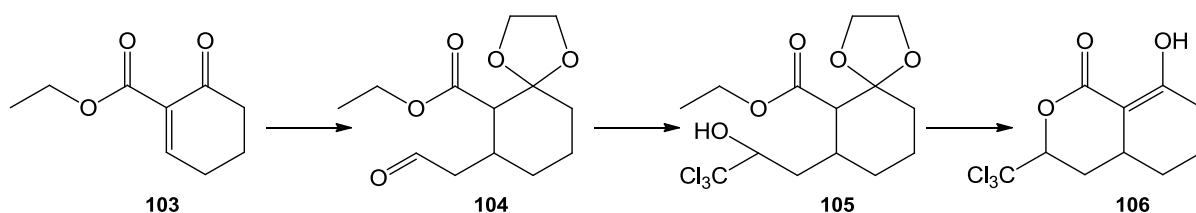


Abb. 27: Eigene Vorarbeiten zur Synthese der bicyclischen Modellverbindung 106^[103]

Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher neue Methoden entwickelt werden, mit denen der Lactonring unter Retention oder Wiedereinführung einer Sauerstofffunktionalität in β -Position zur Carboxylgruppe erhalten werden kann. Darüber hinaus sollten Möglichkeiten zur Einführung von Alkylsubstituenten in α - und β -Position entwickelt werden, die den Aufbau des zweiten Rings ermöglichen. Der Fokus lag dabei auf Kohlenstoffketten mit terminalen Doppelbindungen, so dass eine Bindungsbildung durch intramolekulare Ringschlußmetathese ermöglicht wird.

3.2 Synthese des Hydroxylactons 46

3.2.1 Darstellung von Estern der β -Ketosäure 107

Der Ethylester **97** und der tert-Butylester **90** der Ketosäure **107** wurden bereits durch NAGRODZKA über zwei verschiedenen Syntheserouten dargestellt, die verschiedene Vor- und Nachteile aufweisen.^[91]

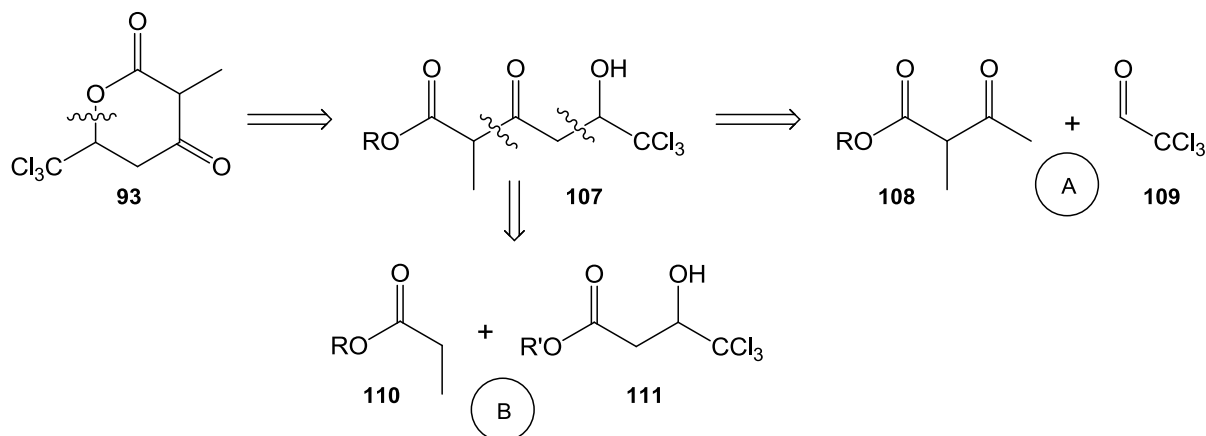


Abb. 28: Retrosynthese von Estern der β -Ketosäure **107**

Die Umsetzung von Chloral mit α -methyliertem WEILER-Dianion (**114**) ermöglicht die Darstellung des Ethylesters **97** in einem Schritt (A, Abb. 28).^[104] Das Dianion lässt sich *in situ* aus α -Methylacetessigsäureethylester (**112**) darstellen, wobei zunächst das stärker C-H-acide Proton an C2 durch Natriumhydrid ($\text{p}K_{\text{b}} = 35$) abstrahiert wird, während eins der weniger aciden Protonen an C4 anschließend durch Einsatz der stärkeren Base *n*-Butyllithium ($\text{p}K_{\text{b}} = 45$) entfernt wird.^[105]

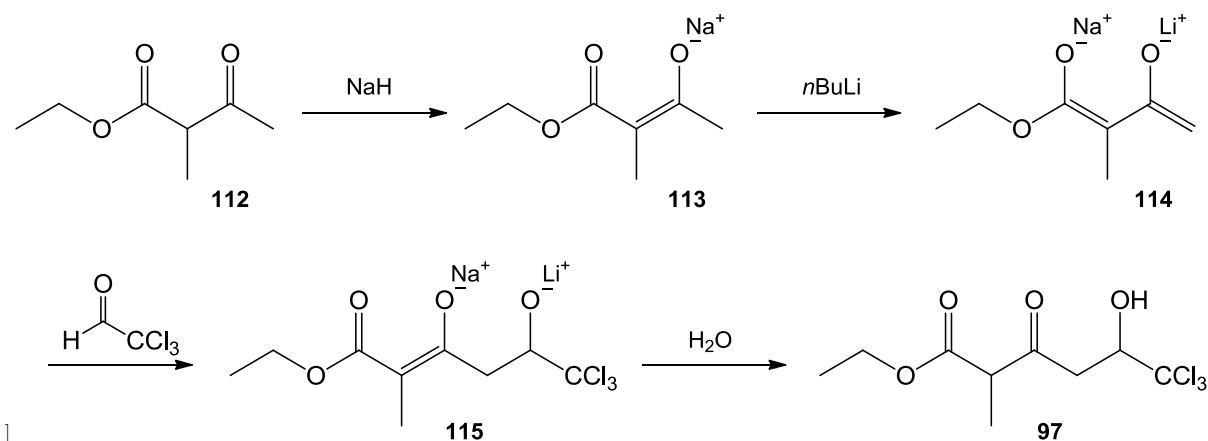


Abb. 29: Darstellung des Esters **97** nach der Dianionmethode

Der Nachteil dieser Reaktion ist neben der fehlenden Stereoselektivität die relativ geringe Ausbeute, die von NAGRODZKA mit 32% angegeben wurde und im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur auf maximal 38% gesteigert werden konnte.^[166] Die Ursache für die niedrige Ausbeute ist vermutlich die hohe Basizität des WEILER-Dianions ($pK_b \geq 35$). Damit ist es so basisch, dass es die Trichlormethylgruppe im intermediären Alkoxid **115** angreifen kann, was zur Zersetzung dieses Zwischenprodukts führt. Dies resultiert in der Bildung von größeren Mengen eines dunkelbraunen, übelriechenden Zersetzungsprodukts, dessen Struktur nicht ermittelt werden konnte. Es lässt sich nur durch mehrfache säulenchromatographische Aufreinigung vollständig abtrennen, da es keinen scharfen R_f -Wert aufweist. Im gängigen Temperaturbereich für die Gaschromatographie eluieren keine charakteristischen Peaks, was die Vermutung nahelegt, dass es sich um ein Gemisch verschiedener Polymerisate handeln könnte.

Die zweite Syntheseroute (B, Abb. 28) führt zum *tert*-Butylester **90**. Sie verläuft über eine CLAISEN-Esterkondensation von 4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäureethylester (**117**) mit Propionsäure-*tert*-butylester (**118**). Der Ethylester **97** kann aus dem β -Propiolacton **116** durch Solvolyse in Ethanol erhalten werden (Abb. 30).^[106] Das Propiolacton selbst kann u.a. aus Chloral und Acetylchlorid in Gegenwart von tertiären Aminen gewonnen werden, wobei *in situ* Keten gebildet wird.^[107] Durch Verwendung chiraler Amine oder der Cinchona-Alkaloide Chinin und Chinidin wird eine enantioselektive Darstellung des Propiolactons möglich.^[108] Auf das tertiäre Amin kann verzichtet werden, wenn extern – z.B. über eine Ketenlampe – generiertes Keten verwendet wird.^[109] Auch hier können die Cinchona-Alkaloide zur Stereoinduktion verwendet werden, wie bereits 1982 durch WYNBERG gezeigt werden konnte; sechs Jahre, bevor sie von SHARPLESS zur Nobelpreis-gekrönten enantioselektiven Dihydroxylierung verwendet wurden.^[110]

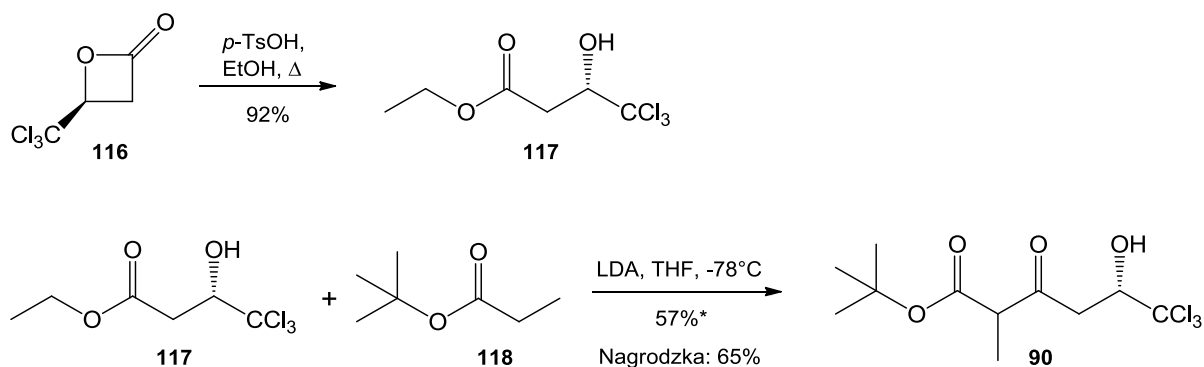


Abb. 30: Darstellung des β -Ketoesters **90** ausgehend von β -Propiolacton **116**

Dieser zusätzliche Reaktionsschritt zur Herstellung des enantiomerenreinen Propiolactons erschien allerdings für anfängliche synthetische Studien, bei denen die Enantioselektivität eine untergeordnete Rolle spielt, zunächst unnötig. Tatsächlich bleibt die Anzahl der Diastereomere in den folgenden Syntheseschritten gleich, egal ob racemisches oder enantiomerenreines Edukt verwendet werden. Daher wurde ein möglichst effizienter Zugang zu Estern der racemischen 4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäure gesucht.

Die freie Säure ist bereits seit mehr als einhundert Jahren bekannt und wurde hauptsächlich durch Umsetzung von Chloral mit Malonsäure in Ausbeuten bis zu 77% hergestellt.^[111–113] Die korrespondierenden Ester wurden durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine methanolische oder ethanolische Lösung der Säure dargestellt.^[111,112]

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein anderer Ansatz verfolgt. Zunächst wurde der *tert*-Butylester **120** über eine Aldolreaktion von *tert*-Butylacetat **119** mit Chloral hergestellt (Abb. 31).^[114] Die Ausbeute konnte dabei auf 94% gesteigert werden. Die Verwendung eines Esterenolats mit sterisch stark gehindertem Alkoholatrest (*t*BuO) reduziert dabei einen Ausbeutenverlust, der durch Selbstkondensation (Reaktion des Enolats mit unumgesetzten Ester) oder Oxoesterbildung (Reaktion des Enolats mit der Carboxylgruppe des Aldolprodukts) hervorgerufen wird.^[115] Im Folgenden wurde der *tert*-Butylester zum Methylester **121** umgeestert, da die Carboxylgruppe für eine anschließende gekreuzte CLAISEN-Kondensation möglichst gut zugänglich sein sollte. Dazu können bei *tert*-Butylestern eine Vielzahl an BRÖNSTED- oder LEWIS-sauren Reagenzien verwendet werden. Im vorliegenden Fall fiel die Wahl auf Bortrifluorid-Diethyletherat. Dieses Reagenz wurde in der Vergangenheit hauptsächlich zur milden Solvolyse von Lactonen eingesetzt,^[116] kann aber auch *tert*-Butylester umestern, wie durch DOYLE gezeigt wurde.^[117] Die Reaktion in Methanol nach einer modifizierten Vorschrift von SCHULZ und PAPKE verlief bei Raumtemperatur nur schleppend und benötigte bis zur vollständigen Umsetzung etwa zwei Tage; wurde jedoch unter Rückfluss erhitzt, verkürzte sich die Reaktionszeit auf etwa 90 Minuten.^[118,119] Das Produkt war meist sauber genug zur direkten Weiterverwendung, kann aber auch säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

Der Ketoester **90** wurde nun aus dem Methylester **121** durch gekreuzte CLAISEN-Esterkondensation mit Propionsäure-*tert*-butylester (**118**) dargestellt.^[120] Während die einfachere Selbstkondensation mit einer Vielzahl an Basen und Ester-Substraten

durchgeführt werden kann, ist eine selektive gekreuzte CLAISEN-Kondensation nur dann möglich, wenn einer der beiden Ester vorher quantitativ in sein Enolat überführt wird. Dazu sind starke Basen nötig, bei denen das Gleichgewicht der Deprotonierung vollständig auf der Seite des Produkts liegt. Hierzu kann bevorzugt Lithiumdiisopropylamid eingesetzt werden.^[121] Es besitzt eine pK_b -Wert von 34.4 und ist somit deutlich basischer als Ester-Enolate, die etwa einen pK_b von 20 aufweisen.^[122] Trotz der Verwendung von sterisch anspruchsvollem *tert*-Butylesterenolat und gut zugänglichem Methylester **121** als CLAISEN-Akzeptor traten in gewissem Ausmaß Selbstkondensationsreaktionen auf, insbesondere wenn das Enolat nicht zügig mit dem Methylester umgesetzt wurde. Es erscheint aber wenig praktikabel, auf noch stärker sterisch gehinderte Ester, wie z.B. die von SEEBACH verwendeten BHT-Ester **124** umzusteigen.^[123]

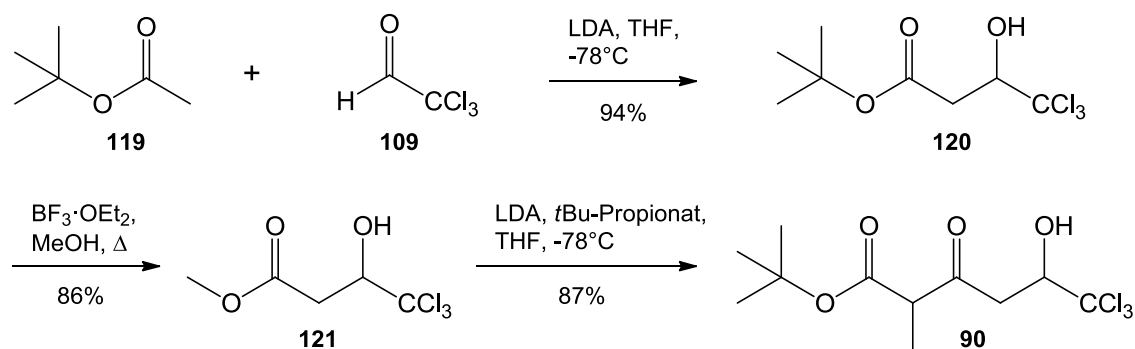


Abb. 31: Syntheschema zur Darstellung des Ketoesters **90**

Es werden mindestens drei Äquivalente des Propionsäureenolats benötigt, da das erste Äquivalent zunächst das Proton der Hydroxylgruppe des Methylesters abstrahiert (vgl. Abb. 32). Das zweite Äquivalent Enolat greift die Carboxylgruppe des Esters unter Abspaltung von Methanolat an. Da dieser Reaktionsschritt, wie die vorherigen, reversibel ist, dient das dritte Äquivalent dazu, das Alkoxid **126** an C2 zu deprotonieren, um eine Retro-CLAISEN/Retro-DIECKMANN-Reaktion zu unterbinden.^[124]

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst die von NAGRODZKA nach einer Vorlage von MÜLLER entwickelte CLAISEN-Kondensation am chiralen Ethylester **117** nachvollzogen.^[91,125] Optimierungsstudien ergaben, dass die Ausbeute durch Verwendung von 5 Äquivalenten Propionsäure-*tert*-butylester maximiert werden kann, da ein gewisser Anteil an Selbstkondensation nicht zu vermeiden ist, während bei 6 Äquivalenten keine weitere Verbesserung des Umsatzes mehr eintritt. Durch

Übertragung dieser Erkenntnisse auf den racemischen Methylester konnte danach die Ausbeute der Reaktion von 65% auf 87% gesteigert werden. Das Produkt kann säulenchromatographisch vom Dimer des Propionsäure-*tert*-butylesters (**123**) getrennt werden und kristallisiert dann als weißer Feststoff aus.

NMR-spektrometrische Untersuchungen in CDCl_3 zeigen, dass der Ketoester **90** vollständig in der Keto-Form vorliegt. Dies steht in Übereinstimmung mit früheren Studien an Acetessigsäureethylester.^[126] In der Keto-Form besitzt dieses Molekül zwei stereogene Zentren, was zur Ausbildung von zwei Diastereomeren und somit zur Signalverdoppelung im NMR führt. Beide Diastereomere liegen in etwa äquimolaren Mengen vor und können durch Keto-Enol-Tautomerie ineinander übergehen (Abb. 33). Per Gaschromatographie kann keine Trennung der Diastereomere beobachtet werden, da der resultierende Peak durch langsame thermische Umsetzung zum Ketolacton **93** verzerrt ist. Ohnehin ist in NMR-Studien an Acetessigsäureethylester bereits gezeigt worden, dass in der Gasphase die Enol-Form bevorzugt ist.^[127]

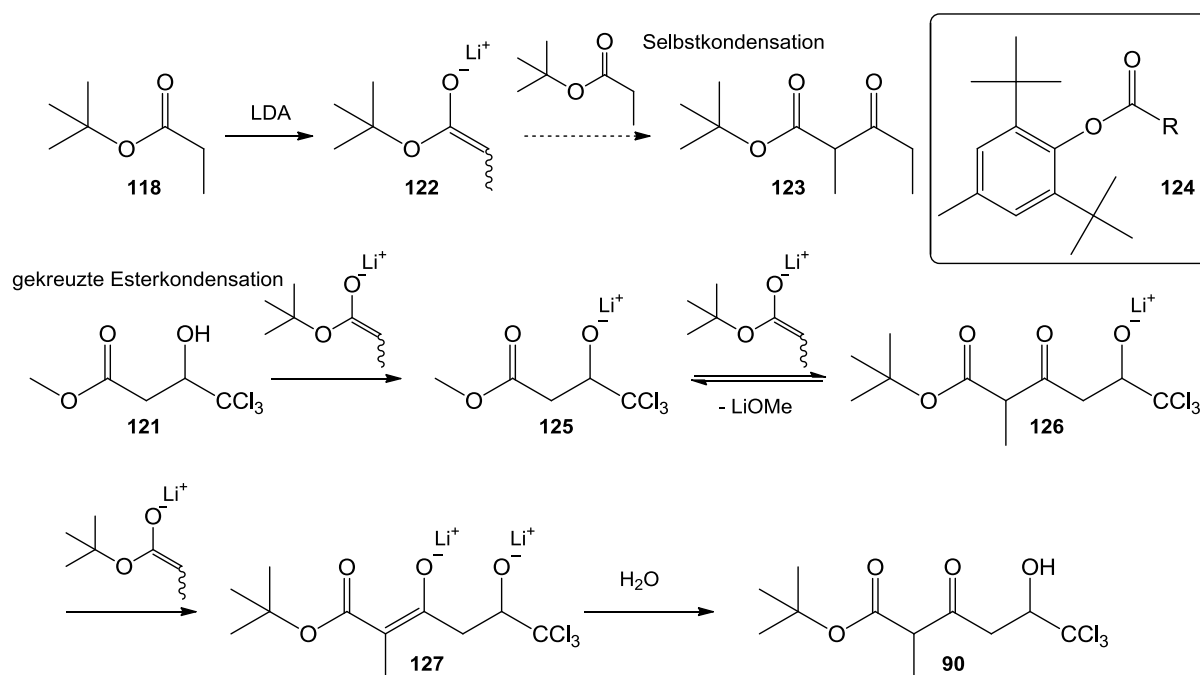


Abb. 32: Mechanismus der CLAISEN-Esterkondensation

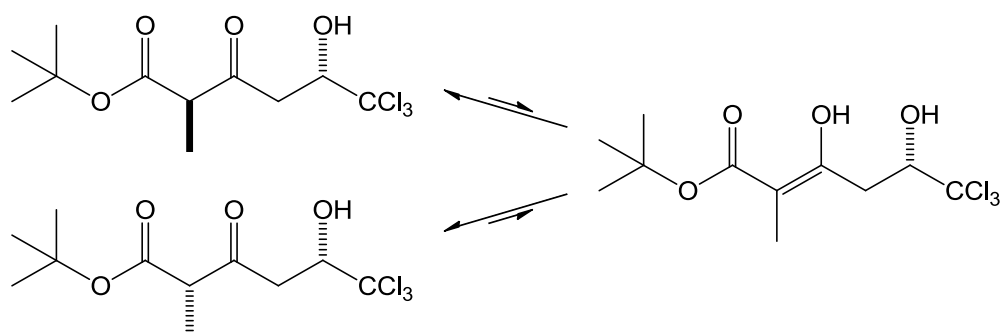


Abb. 33: Isomerisierung der Diastereomere von **90** über die Enol-Form

3.2.2 Reduktion des Ketoesters **90**

Eine direkte Cyclisierung des Ketoesters **90** zum Ketolacton **93** konnte durch Nagrodzka weder durch Umsatz mit *p*-Toluolsulfonsäure noch mit Trifluoressigsäure realisiert werden. Gerade letzterers ist bemerkenswert, da die Lactonisierung von *tert*-Butylestern mit β -Keto- δ -hydroxysubstitution durch Trifluoressigsäure eine häufig angewendete Standardmethode ist.^[128] Stattdessen kam es zu einer Decarboxylierung zum Keton **95**, vermutlich nach der sauer katalysierten Verseifung des Ketoesters zur Ketosäure **107** unter Abspaltung von Isobuten ($A_{AL}1$ -Mechanismus).^[129,130] Diese Decarboxylierung läuft nach FRAENKEL und CLARK über den in Abb. 34 dargestellten sechsgliedrigen Übergangszustand ab.^[131,132]

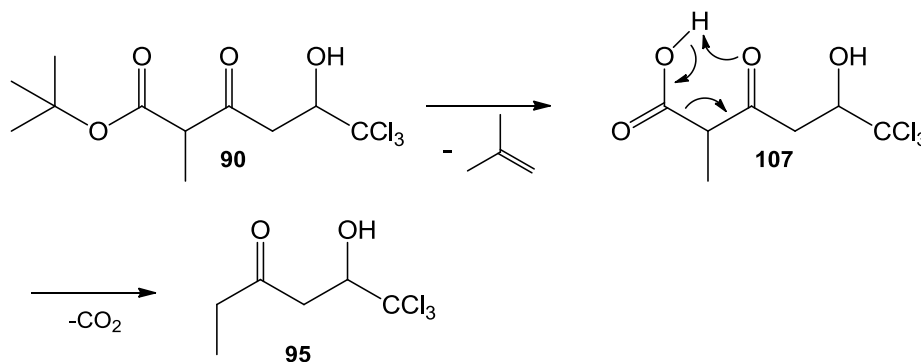


Abb. 34: Decarboxylierung des Esters **90** unter sauren Bedingungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit waren auch weitere Versuche zur direkten Lactonisierung des Esters **90** erfolglos. Dabei kam es unter Verwendung von schwach saurem Ionenaustauscher-Harz (DOWEX-50) und bei der thermischen Umsetzung (sowohl in Gegenwart von Flash-Kieselgel als auch bei der Flash-Pyrolyse im Stickstoffstrom) zur Decarboxylierung, während bei dem Versuch einer enzymatischen Lactonisierung mit Schweinepancreas-Lipase^[133] keine Umsetzung festgestellt werden konnte.

Da ohne die β -Ketofunktion eine Decarboxylierung gemäß Abb. 34 nicht möglich ist, wurde der Ketoester **90** gemäß der von NAGRODZKA nach einer Vorlage von MÜLLER entwickelten Methode mit Natriumborhydrid in Ethanol zum korrespondierenden Dihydroxyester **47** umgesetzt, der in 79% Ausbeute als Gemisch aller vier möglichen Diastereomere erhalten wurde.^[91,134] Diese traten jedoch in deutlich unterschiedlichen Verhältnissen auf.

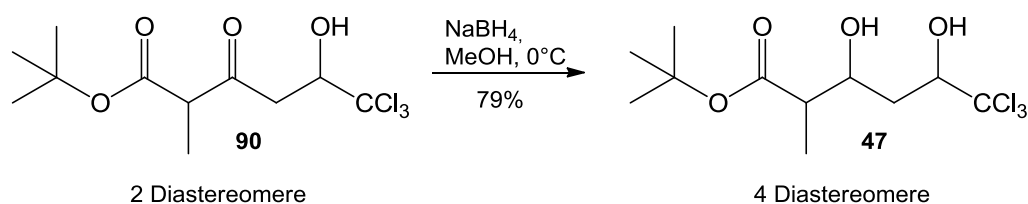
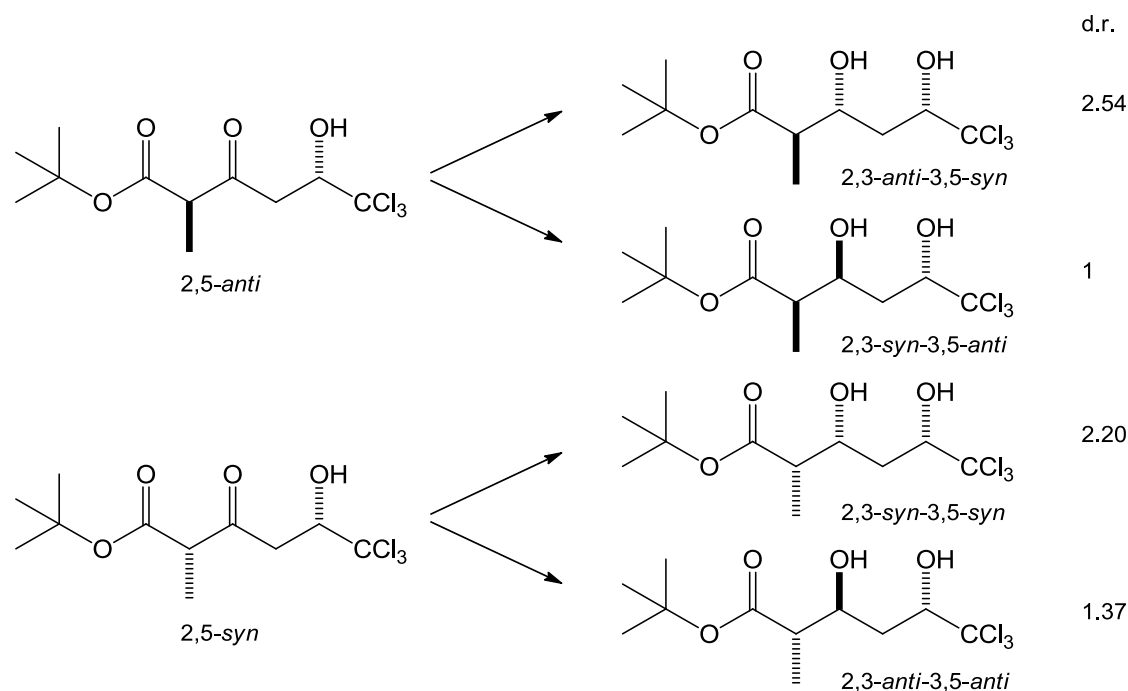
Abb. 35: Reduktion des β -Ketoesters 90 mit Natriumborhydrid

Abb. 36: Diastereomere des Ketoesters 90 und die korrespondierenden Diastereomere des Dihydroxyesters 47

Um die (wenn auch geringe) Diastereoselektivität dieser Reaktion besser verstehen zu können, wurden die relative Konfigurationen der einzelnen Diastereomere per zweidimensionaler NMR-Spektroskopie (COSY, HMBC, HSQC, HSQC-TOCSY) bestimmt. Wie aus Abb. 38 ersichtlich, führt 2,3-*anti*-Konfiguration im Produkt **47** im Vergleich zur 2,3-*syn*-Konfiguration zu einer Tieffeldverschiebung der ^{13}C -Signale dieser Kohlenstoffatome. Dieser Befund wird gestützt durch Studien von HEATHCOCK an strukturverwandten Molekülen (vgl. Abb. 37).^[135] Ebenso führt nach WIDLER eine 3,5-*syn*-Konfiguration zu einer deutlichen Tieffeldverschiebung im Vergleich zur 3,5-*anti*-Konfiguration.^[136] Diese Effekte verhalten sich additiv für das Kohlenstoffatom C3, so dass es im 2,3-*anti*-3,5-*syn* Diastereomer besonders stark entschirmt wird (72.89 ppm), während es im 2,3-*syn*-3,5-*anti*-Diastereomer besonders gut abgeschirmt wird (68.31 ppm). In den verbleibenden beiden Diastereomeren heben sich die ab- bzw. entschirmenden Effekte teilweise gegenseitig auf, so dass die Shifts des jeweiligen

Kohlenstoffatoms C3 hier zwischen den Extremen liegen. Es zeigt sich allerdings auch, dass die 3,5-*syn*-Konfiguration einen stärker entschirmenden (und damit tieffeldverschiebenden) Effekt induziert als die 2,3-*anti*-Konfiguration (71.11 ppm im 2,3-*syn*-3,5-*syn*-Diastereomer, 70.09 ppm im 2,3-*anti*-3,5-*anti*-Diastereomer).

Die häufig angewendete Methode zur Bestimmung der relativen Konfiguration von α -alkylsubstituierten β -Hydroxycarbonylverbindungen nach STILES und HOUSE nutzt die Größe der Kopplungskonstante zwischen den Protonen in α - und β -Position.^[137] Dabei wurde durch HOUSE postuliert, dass *syn*-konfigurierte Verbindungen eine kleine Kopplungskonstante von 2-4 Hz aufweisen, während *anti*-konfigurierte Verbindungen eine größere Kopplungskonstante von 6-9 Hz zeigen. Spätere Untersuchungen haben allerdings ergeben, dass diese Methode nur dann zuverlässige Ergebnisse liefert, wenn eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxyl- und der Carbonylgruppe besteht.^[138] Für drei der vier Diastereomere des Hydroxyesters lässt sich die Kopplungskonstante aus dem Aufspaltungsmuster des α -Protons extrahieren (das *syn,syn*-Isomer ist zu stark überlagert), wobei die *anti*-Isomere Werte von 6.1 und 6.4 Hz aufweisen, während das 2,3-*syn*-3,5-*anti*-Isomer eine Kopplung von 3.9 Hz besitzt. Der Hydroxyester **47** folgt also der durch HOUSE aufgestellten Regel.

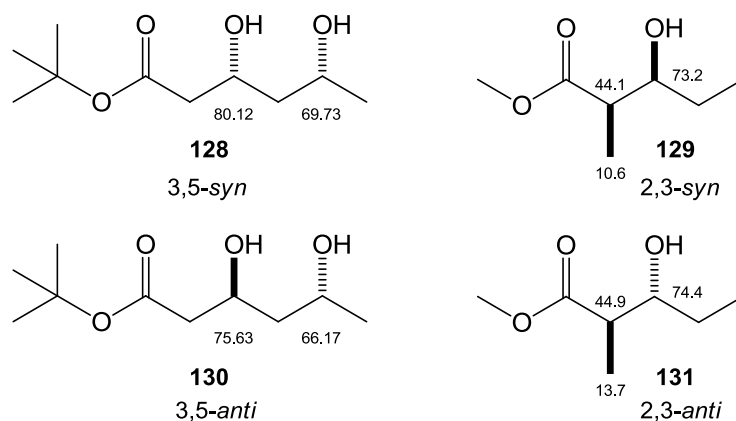


Abb. 37: ausgewählte ^{13}C -NMR-Verschiebungen verschiedener β -Hydroxyester nach WIDLER^[136] (links) und HEATHCOCK^[135] (rechts)

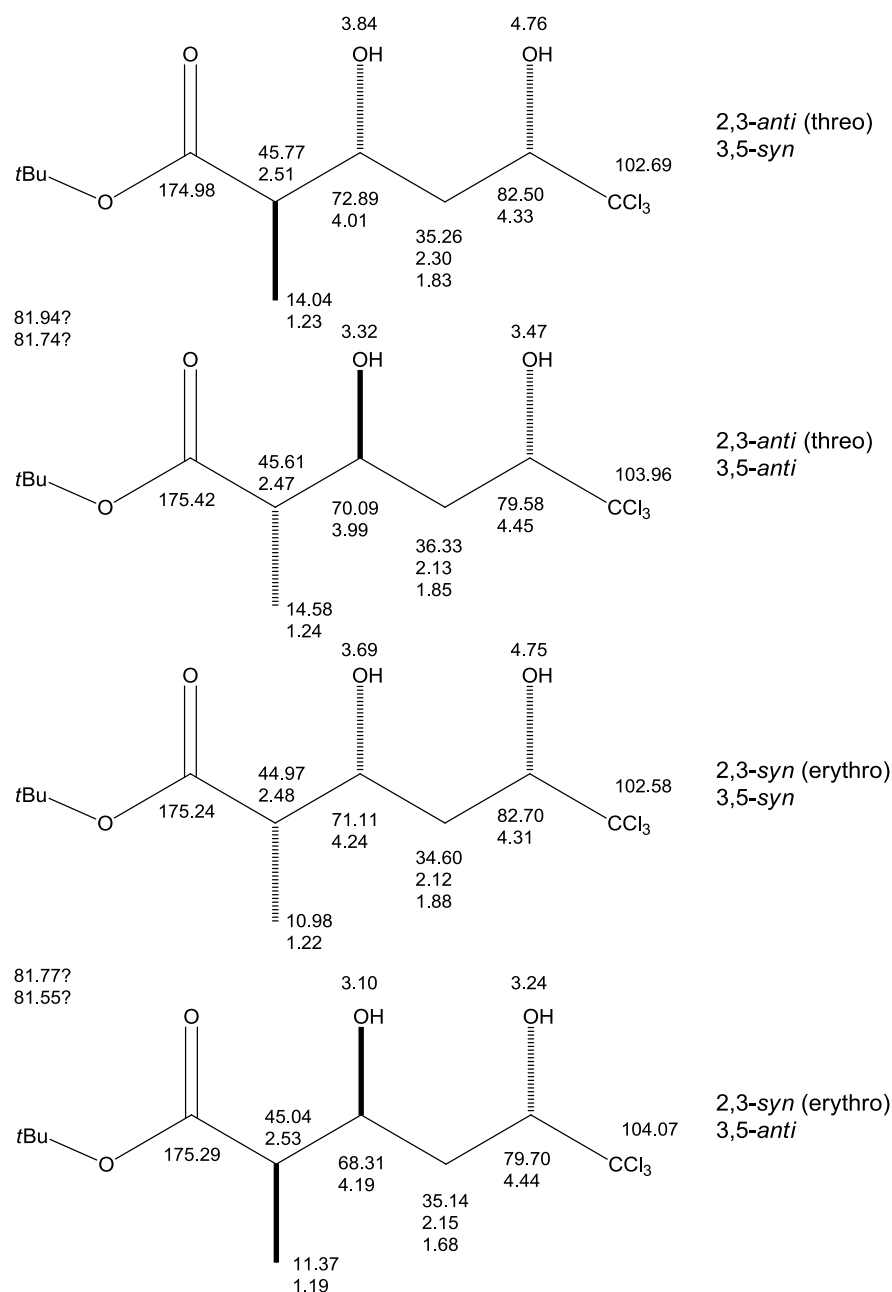


Abb. 38: Kernresonanz-Shifts und relative Konfiguration der Diastereomere des Dihydroxyesters 47

Die Diastereoselektivität der Reaktion konnte nicht konsistent durch Integration der Peakflächen der Protonensignale im ¹H-NMR abgeschätzt werden, da sich die Signale der kohlenstoffgebundenen Protonen der einzelnen Diastereomere überlagern. Es ist jedoch trotz der geringeren Empfindlichkeit dieser Methode eine qualitative Abschätzung durch Integration der Peakflächen der ¹³C-Signale von Kohlenstoffatomen gleicher Konnektivität möglich. Dabei stellten sich reproduzierbar die 2,3-*anti*-Diastereomere als die Hauptdiastereomere heraus, während die 2,3-*syn*-Diastereomere im Unterschuss vorlagen.

Da sich die relative Konfiguration der Substituenten an C2 und C5 bei der Reduktion der Carbonylgruppe nicht verändert, lässt sich die bevorzugte Bildung der 2,3-*anti*-konfigurierten Diastereomere durch den dirigierenden Einfluß der Substituenten, insbesondere an C2, erklären. Aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der Estergruppe wird der Übergangszustand der Addition durch das FELKIN-ANH-Modell beschrieben (vgl. Abb. 39).^[139] Dabei ordnen sich die Esterfunktion und das komplexe Hydrid nahezu *anti* zueinander an, wodurch sich zwangsläufig auch die Anordnung der übrigen Substituenten in alpha-Position zur diastereotopen Ketogruppe ergibt. Der Angriff im BÜRGI-DUNITZ-Winkel ist nun begünstigt, wenn die Methylgruppe, also der größere der übrigen Substituenten, *syn* zur Carbonylgruppe steht, was zur bevorzugten Bildung der 2,3-*anti*-konfigurierten Diastereomere führt.

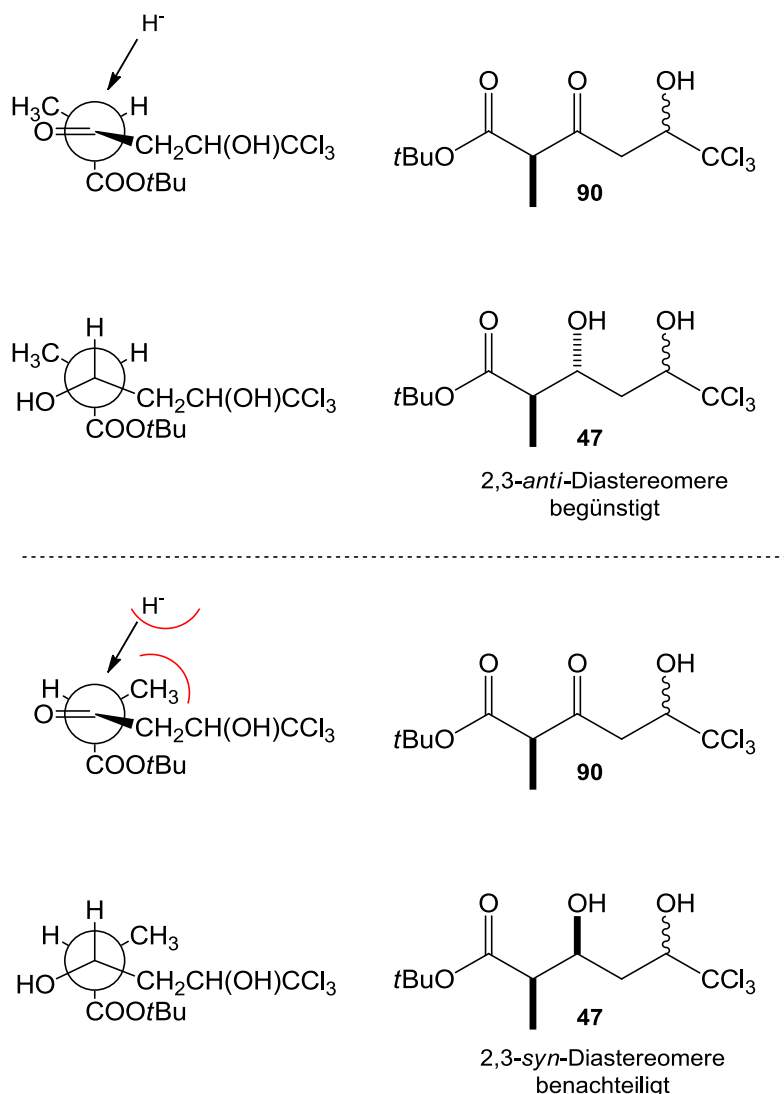


Abb. 39: Begründung der Diastereoselektivität der Reduktion des Ketoesters **90** über den FELKIN-ANH-Übergangszustand

Der Einfluss der Hydroxyfunktion am zur Carbonylgruppe β -ständigen Kohlenstoffatom auf die Diastereoselektivität scheint dagegen gering zu sein, sofern die Reduktion mit Natriumborhydrid und ohne den Zusatz von Additiven erfolgt. Tatsächlich finden sich in der Literatur sowohl Beispiele für schwach *anti*-selektive Reduktionen^[140,141] als auch für schwach *syn*-selektive Reduktionen^[142]. Chelatisierende Reagentien begünstigen die Bildung von *syn*-Diolen, während einzähnige Hydrid-Donoren *anti*-Selektivität hervorrufen.^[121] Dieser Effekt überwiegt sogar den Einfluß der Substituenten des α -ständigen Kohlenstoffs, was bereits durch NAGRODZKA durch 3,5-*syn*-selektive Reduktion von **90** unter Verwendung von Diethylmethoxyboran gezeigt werden konnte, wobei ausschließlich die beiden 3,5-*syn*-Diastereomere in nahezu äquimolarer Menge gebildet wurden.^[96,143]

3.2.3 Cyclisierung des Hydroxyesters **47** zum α,β -ungesättigten δ -Valerolacton **91**

Die Cyclisierung von 3,5-Dihydroxyestern primärer oder sekundärer Alkohole zu den korrespondierenden δ -Lactonen kann mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure bereits bei Raumtemperatur durchgeführt werden und ist schon häufig beschrieben worden.^[144–146] *tert*-Butylester reagieren unter diesen Bedingungen jedoch deutlich weniger bereitwillig, so dass die entsprechende Reaktion unter Rückfluss durchgeführt werden muss. Dabei kommt es jedoch nahezu immer zur weitgehenden oder vollständigen Dehydratisierung des Moleküls, so dass die korrespondierenden α,β -ungesättigten Lactone erhalten werden.^[147] Dies wurde von NAGRODZKA auch für den Hydroxyester **47** bestätigt, der mit *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Toluol selektiv zum δ -Valerolacton **91** umgesetzt werden konnte. Die angegebene Ausbeute von 78% konnte im Rahmen dieser Dissertation nahezu reproduziert, jedoch nicht mehr gesteigert werden. Es liegt damit eine zuverlässige, optimierte Syntheseroute zu diesem Intermediat vor, deren Zwischenstufen in guter bis sehr guter Ausbeute darstellbar sind.

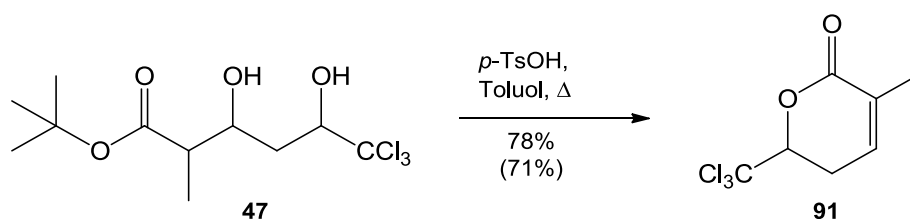


Abb. 40: Synthese des Lactons **91** nach NAGRODZKA,^[91] eigene Ausbeute in Klammern

Das Lacton **91** ist in der Zwischenzeit auch durch ROULLAND synthetisiert worden, jedoch über einen vollkommen anderen Zugang.^[148] Hierbei wurde zunächst der homoallylische Trichlormethylalkohol **132**, auf dessen Synthese in Kap. 3.2.6 eingegangen wird, mit Methacryloylchlorid in Dichlormethan verestert, und der resultierende Ester **133** wurde als 0.01M Lösung in Dichlormethan mit dem Grubbs-II-Katalysator umgesetzt, so dass durch Ringschlussmetathese das Lacton **91** erhalten wird. Die Grundidee hinter dieser Synthese ist nicht neu – die Ringschlussmetathese wurde bereits in einer Vielzahl von Synthesen zur Darstellung von α,β -ungesättigten Valerolactonen angewendet.^[149] Der Syntheseweg kommt mit deutlich weniger Schritten aus und erscheint daher trotz der hohen Kosten für den Grubbs-II-Katalysator attraktiv. Die sehr gute Ausbeute der Schlüsselreaktion (84%) konnte allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht nachvollzogen werden. Statt des gewünschten Lactons **91** wurde hauptsächlich das Dimerisierungsprodukt **134** erhalten. ¹³C-NMR-Untersuchungen zeigen, dass die Dimerisierung weitestgehend über die leichter zugängliche und elektronenreichere Doppelbindung am Alkohol abgelaufen ist.

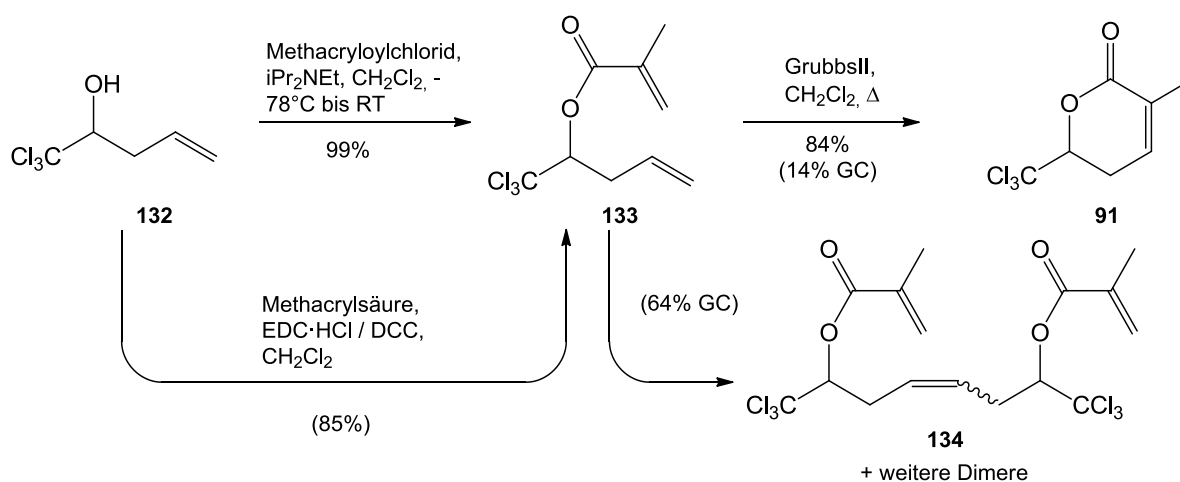


Abb. 41: Synthese des δ -Valerolactons **91** nach ROULLAND^[148] und eigene Ausbeuten in Klammern

3.2.4 Regioselektive Monohydroxylierung von **91** zum Hydroxylacton **46**

Da die erfolgreiche Cyclisierung zum Lacton **91** schon durch NAGRODZKA entwickelt worden war, während Cyclisierungen, die direkt zum Hydroxylacton **46** führen, nicht (oder nur mit geringer Ausbeute) bekannt waren, wurde anfänglich ein Schwerpunkt darauf gelegt, in das bekannte Produkt **91** wieder eine Hydroxyfunktion in β -Position zur Carboxylatfunktion einzuführen und somit einen Zugang zu **46** zu schaffen.

Eine einfache Hydroborierung mit Boran-Dimethylsulfidkomplex führte nicht zum gewünschten Produkt, dem Alkylboran **136**, welches sich im folgenden Schritt mit Wasserstoffperoxid und Natronlauge zum Hydroxylacton **46** hätte spalten lassen sollen (Abb. 42). Stattdessen wird das Edukt durch MICHAEL-artigen Angriff des Borans teilweise reduziert, da die olefinische Doppelbindung bevorzugt vom nucleophilen Hydrid und nicht vom elektrophilen Bor angegriffen wird. Dies steht in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen, in denen gezeigt werden konnte, dass sich das Boran 1,4-selektiv an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen addiert und das resultierende Borenolat bei der anschließenden wässrigen Aufarbeitung zur gesättigten Carbonylverbindung reprotoniert wird.^[150]

Statt Boranen können auch Alkoxide MICHAEL-artig an α,β -ungesättigte Lactone addiert werden. Diese Reaktion ist bereits mehrfach beschrieben worden, hat jedoch den Nachteil, dass oft Produktgemische aus gewünschtem β -alkoxyliertem Lacton (1,4-Addition) und geöffnetem β -Alkoxysäure-alkoxyester (1,4- und 1,2-Addition) auftreten.^[151] Bei der Reaktion von **91** mit Natriummethoxid in Methanol wurde nur das 1,2/1,4-Diadditionsprodukt **138** gefunden, während das Methoxylacton **137** nicht detektiert werden konnte. Daher wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt. Bei erfolgreicher Durchführung der Reaktion würde zusätzlich das Problem auftreten, den resultierenden sehr stabilen Methylether spalten zu müssen.^[152] Dies könnte jedoch durch die Verwendung von Natriumbenzyloxid umgangen werden, da sich der resultierende Benzylether durch katalytische Hydrierung abspalten ließe.^[153] Eine weitere Alternative wäre die direkte, säurekatalysierte Solvolyse in Dioxan/Wasser, welche ohne Umwege zu **46** führen würde. Diese ist jedoch bisher wenig untersucht worden und leidet an den gleichen Regioselektivitätsproblemen.^[154]

Ein zunächst aussichtsreicherer Weg zur Synthese von **46** führt über die regioselektive Öffnung des Epoxids **135**. Es gibt eine Vielzahl von Methoden zur Epoxidierung von Olefinen, wobei die verbreitetste, die Verwendung von Peroxycarbonsäuren wie *m*-Chlorperoxybenzoesäure (PRILEZHAEV-Reaktion)^[155], für α,β -ungesättigte Lactone

nicht anwendbar ist, da die Doppelbindung durch den elektronenziehenden Einfluss der konjugierten Carboxylgruppe zu elektronenarm ist, um von der Peroxycarbonsäure elektrophil angegriffen werden zu können.^[156] Eine mögliche Alternative ist die Halohydrinbildung mit *N*-Bromosuccinimid in THF/Wasser. Dabei entstehen mit α,β -ungesättigten Carbonsäureestern bevorzugt die α -Brom- β -hydroxy-Produkte,^[157] welche durch Behandlung mit schwacher Base durch intramolekulare S_N-Reaktion zum Epoxid cyclisieren sollten.^[158] Bei Umsatz von **91** mit 1.3 Äquivalenten NBS wurde jedoch nur wenig Halohydrin erhalten.

Erfolgreicher erscheint eine nucleophile Epoxidierung, in dem das α,β -ungesättigte Lacton in einer MICHAEL-Addition von Peroxid-Ionen angegriffen wird. Eine Umsetzung von **91** mit Lithium-*tert*-butylperoxid nach PASTOR liefert das gewünschte Epoxid **135** nur in Spuren.^[159] Dagegen wurden mit anderen Lactonen nach einer leicht abgewandelten Vorschrift mit *tert*-Butylperoxid und Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxid) deutlich bessere Ausbeuten erzielt.^[160,161]

Weitaus häufiger wird zur Epoxidierung von α,β -ungesättigten Lactonen eine wässrige Lösung von Wasserstoffperoxid in Methanol/Natronlauge verwendet.^[162,163] Diese Reaktion wurde bereits 1921 von WEITZ und SCHEFFER entwickelt^[164] und funktioniert auch mit α -alkylierten Lactonen.^[165] Im konkreten Fall wurde **91** in Methanol gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 2 Teilen 30% Wasserstoffperoxidlösung auf 1 Teil 6N Natronlauge (v/v) versetzt, bis keine weitere Steigerung des Umsatzes mehr zu erkennen war (ca. 14 Äquivalente). Der Umsatz war nicht quantitativ, jedoch können noch größere Überschüsse zur Bildung des Diols **141** führen.^[166,167] Das Produkt **135** ist zudem nur schlecht per GC/MS detektierbar. An Kieselgel kann es ebenfalls nur untere größeren Verlusten aufgereinigt werden, so dass es im Folgenden meist unaufgereinigt weiter umgesetzt wurde. Ein vermeintlicher Nachteil der Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid ist die geringe Stereoselektivität der Reaktion.^[168] Bei den konformativ stark eingeschränkten Valerolactonen scheint die Epoxidierung aber nahezu immer selektiv von der sterisch weniger gehinderten Seite zu erfolgen.^[169–171] Im vorliegenden Fall sprechen weder gaschromatographische Daten noch NMR-Untersuchungen für das Auftreten von Diastereomeren, so dass angenommen werden kann, dass die Epoxidierung selektiv *anti* zur Trichlormethylgruppe erfolgt.

Für die regioselektive Öffnung von α,β -epoxidierten Lactonen zu den korrespondierenden β -Hydroxylactonen hat sich in den letzten 20 Jahren eine von

MIYASHITA^[172] entworfene Umsetzung zum Standard entwickelt, der in einer Vielzahl von Synthesen Verwendung findet, unter anderem von Compactin-Lacton, Goniotalamin und Dactylolid.^[163,169,173] Dabei wird *in situ* Phenylseleno(triethyl)borat aus Diphenyldiselenid, Ethanol und Natriumborhydrid dargestellt, welches das Epoxid nucleophil in α -Position angreift und danach von einem zweiten Äquivalent Reagenz reduktiv eliminiert wird.^[174] Leider finden sich keine Beispiele, in denen α -alkylierte Epoxylactone als Edukt eingesetzt werden, und Studien von MIYASHITA an offenkettigen α -alkylierten Glycidestern zeigen, dass diese nur langsam und unselektiv mit dem Selenreagenz reagieren und es zu keiner reduktiven Eliminierung kommt.^[175] Tatsächlich wurde auch bei der Umsetzung von **135** mit 3 Äquivalenten Reagenz nur das Selenaddukt **139** erhalten. Zur Konnektivität konnte nach massenspektrometrischer Untersuchung keine Aussage gemacht werden.

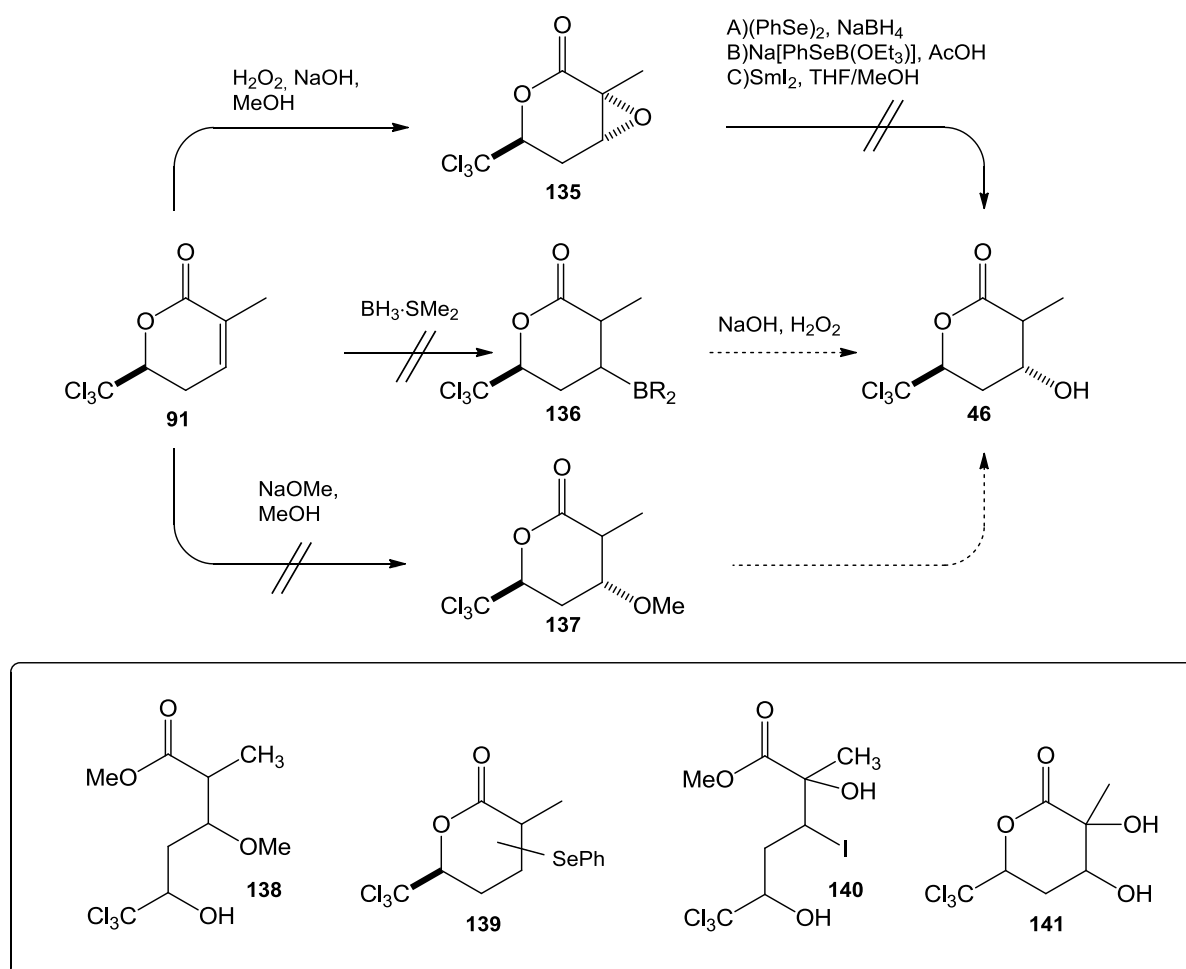


Abb. 42: Vergebliche Versuche zur β -Hydroxylierung des Lactons **91** und unerwünschte Nebenprodukte

Neben Phenylseleno(triethyl)borat kann Samariumdiiodid zur regioselektiven Öffnung von Epoxiden am α -Kohlenstoff eingesetzt werden.^[176] Im vorliegenden Fall kam es allerdings nur zum Angriff des Iodids in β -Stellung.^[177] Da die Reaktion in einer Mischung aus Methanol und THF durchgeführt wurde, entstand als Hauptprodukt der Methylester **140**.

Eine weitere Möglichkeit zur selektiven Synthese bestünde darin, einen guten MICHAEL-Donor zu verwenden, der sich im Gegensatz zu Alkoxiden oder Hydroxid regioselektiv an das Edukt **91** addieren und anschließend oxidativ zur Hydroxylgruppe spalten lässt. Durch FLEMING und TAMAO konnte gezeigt werden, dass verschiedene Aryl-, Alkoxy- und Halosilane dieses Kriterium erfüllen.^[178] Die Umpolung des Siliciums zur nucleophilen Spezies kann z.B. bei Chlordimethylphenylsilan durch einfache Umsetzung mit Lithium erfolgen.^[179] Das resultierende Silyllithiumreagenz reagiert jedoch nicht 1,4-selektiv mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, und muss daher mit Kupfer(I)-Reagentien zum korrespondierenden GILMAN-Cuprat umgesetzt werden.^[180] Die Addition erfolgt in der Regel mit hoher Selektivität an der sterisch weniger gehinderten Seite des Moleküls, so dass es bei der Umsetzung von 5- oder 6-substituierten α,β -ungesättigten Valerolactonen zur Bildung des 4,5- oder 4,6-*trans*-disubstituierten Produkts kommt.^[181] Im vorliegenden Fall wurde das Siliciumreagenz hergestellt, indem Lithium in THF mit frisch destilliertem Chlordimethylphenylsilan bei 0°C umgesetzt wurde, wobei eine rotbraune Lösung entstand. Diese wurde mit Kupfer(I)cyanid zum Cuprat umgesetzt, welches schließlich bei -30°C zu einer Lösung von **91** in THF gegeben wurde.^[182] Die Ausbeuten lagen typischerweise bei 40-50%, konnten aber durch Optimierung der Reaktionsbedingungen auf bis zu 72% gesteigert werden. Es wurde ausschließlich das 4,6-*trans*-Produkt gebildet (Abb. 43).

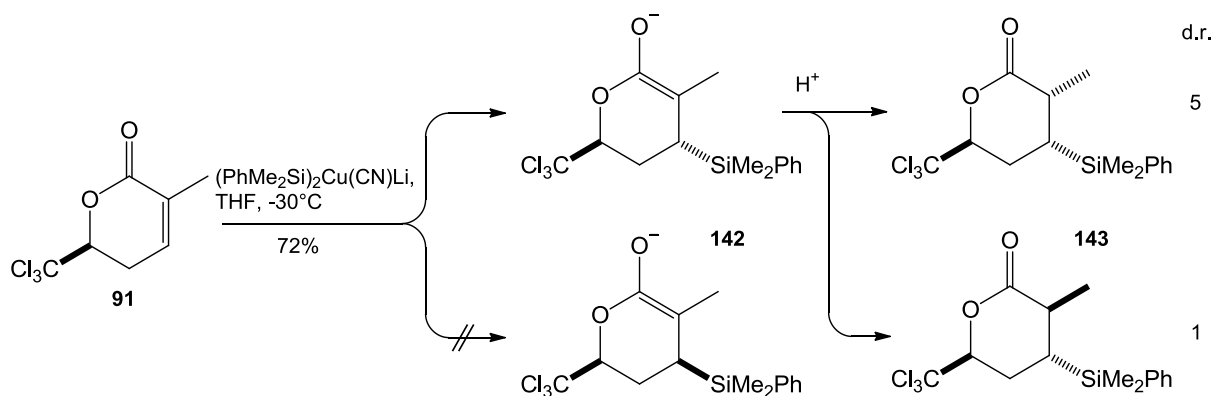


Abb. 43: Diastereoselektive Michael-Addition des Silylcuprats an das Lacton **91**

Durch Reprotonierung des Enolats kam es dabei aber auch zu der Ausbildung eines neuen Stereozentrums an C3. Da die Silylgruppe relativ voluminös ist, erfolgt die Addition des Protons bevorzugt von der weniger abgeschirmten Molekülseite, so dass hauptsächlich das 3,4-*cis* Produkt entsteht, wie frühere Untersuchungen durch FLEMING gezeigt haben.^[181] Bei der Umsetzung von **91** entstanden die *cis,trans*- und das *trans,trans*-Diastereomer des Silans **143** in einem Verhältnis von etwa 5:1 (67% d.e.). Die Zuordnung der Diastereomere kann über die Kopplungskonstante zwischen den Protonen an C3 und C4 erfolgen. Während die Kopplung im *cis,trans*-Diastereomer mit 5.3 Hz für eine *gauche*-Konformation spricht, tritt im *trans,trans*-Diastereomer eine deutlich größere Kopplung von 10.8 Hz auf.

Um die Silylgruppe im Folgenden oxidativ abzuspalten, ist es zunächst nötig, den Phenylrest durch eine bessere Abgangsgruppe zu ersetzen. Mögliche Optionen hierfür sind vor allem Halogenide, Alkoxide und Carboxylate.^[183] Der Phenylrest kann durch gute Elektrophile angegriffen werden, wobei es durch den β -Effekt des Siliciums zu einer *ipso*-Substitution nach dem S_EAr -Mechanismus kommt.^[184] Das Gegenion des Elektrophils ersetzt dabei die Phenylgruppe am Silicium. Wird das Silan danach sofort oxidativ abgespalten, spricht man von einer FLEMING-Oxidation (einstufig). Wird das Arylsilan dagegen zunächst zum Halosilan umgesetzt, so kann dieses isoliert und anschließend in der sogenannten TAMAO-Oxidation gespalten werden (zweistufig).^[183] In beiden Fällen wird der korrespondierende Alkohol über eine Peroxo-Zwischenstufe erhalten, die sich analog der BAEYER-VILLIGER-Oxidation umlagert.^[185] Daher werden beide Reaktionswege oft unter dem Sammelbegriff TAMAO-FLEMING-Oxidation zusammengefasst.^[186-188]

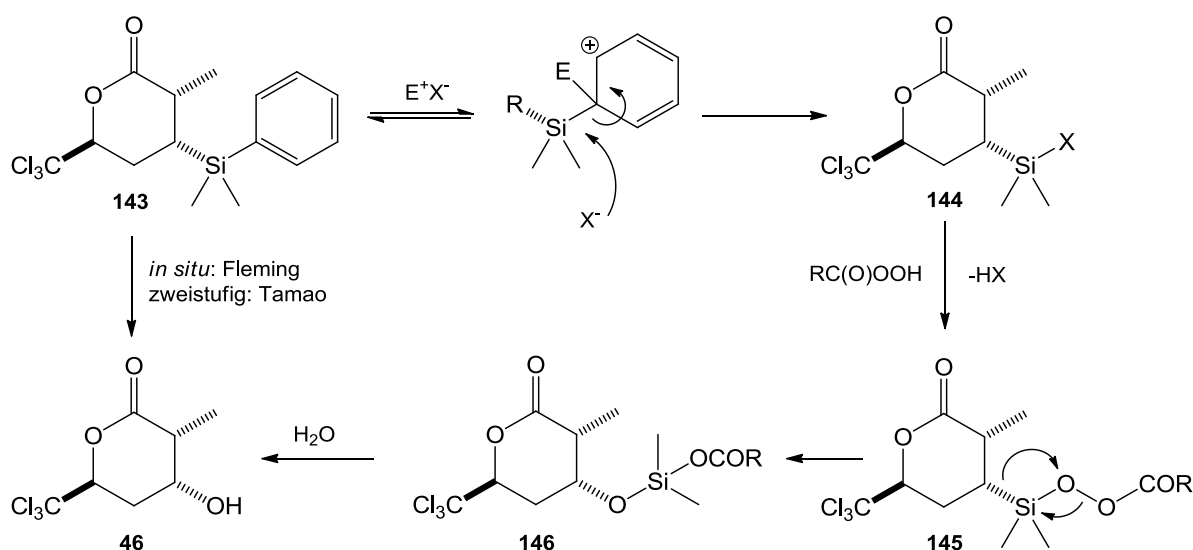


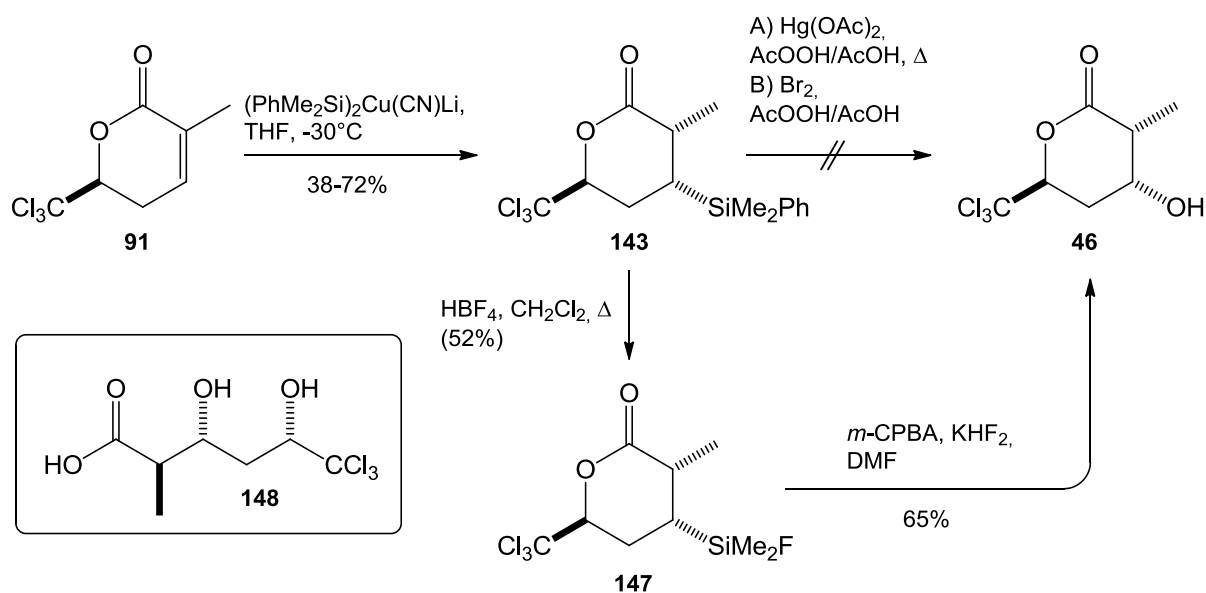
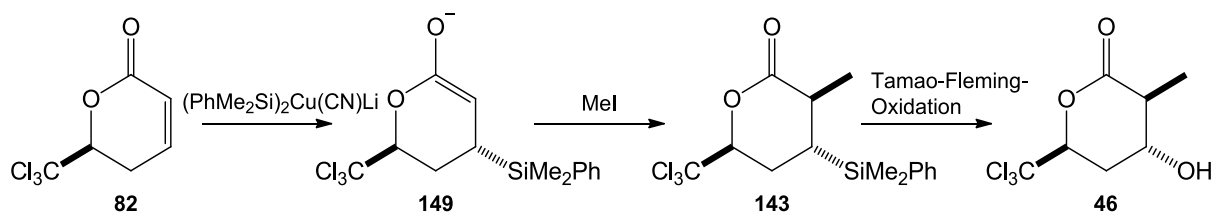
Abb. 44: Mechanismus der FLEMING/TAMAO-FLEMING-Oxidation am Beispiel des Silans **143**^[183]

Unter FLEMING-Bedingungen wird zur Abspaltung der Phenylgruppe entweder Quecksilberacetat (Mercuridesilylierung) oder elementares Brom (Bromodesilylierung) eingesetzt. Als Oxidationsmittel dient Peroxoessigsäure. Die FLEMING-Oxidation von **143** führte nicht selektiv zum gewünschten Produkt. Die versuchte Desilylierung mit Brom, Peroxoessigsäure (39% in Essigsäure) und Natriumacetat bei Raumtemperatur ergab keinen Umsatz. Auch bei der Mercuridesilylierung mit Quecksilberacetat und Peroxoessigsäure/Essigsäure trat bei Raumtemperatur kein Umsatz auf, während frühere Untersuchungen durch SCHAUMANN und FLEMING gezeigt haben, dass strukturell ähnliche Edukte unter beiden Bedingungen innerhalb weniger Stunden abreagieren.^[181,189,190] Erst beim Erhitzen der Reaktionsmischung auf 60-70°C kam es zur Reaktion. Allerdings erfolgte dabei auch Öffnung des Lactonrings zur freien Dihydroxysäure **148**. In einem typischen Experiment lag das Verhältnis von **148** zum gewünschten Hydroxylacton **46** bei etwa 6:1.

Um die harschen Bedingungen der FLEMING-Oxidation zu umgehen, wurde daher das Phenylsilan **143** in einer Protodesilylierung mit Tetrafluorborsäure in Dichlormethan zum Fluorsilan **147** umgesetzt.^[185,191] Auch diese Reaktion lief bei Raumtemperatur nur zögerlich ab. Wurde jedoch am Rückfluss erhitzt, verkürzte sich die Reaktionszeit auf wenige Stunden. Die Umsetzung war sehr selektiv, allerdings ist das Produkt selbst wenig stabil und zersetzte sich beim Versuch einer säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel. Es wurde daher typischerweise direkt weiter umgesetzt. Der Versuch einer Ausbeutenbestimmung per NMR mit Dichlormethan als internem Standard ergab eine Ausbeute von 52%, wobei keine Nebenprodukte festgestellt werden konnten. Analyse des Rohprodukts ergab, dass ein großer Teil des Massenverlustes vor oder während der wässrigen Aufarbeitung aufgetreten sein muss. Die TAMAO-Oxidation von Fluorsilanen verwendet Wasserstoffperoxid oder *m*-CPBA als Oxidationsmittel und Triethylamin, Kaliumfluorid oder Kaliumhydrogendifluorid als Hilfsbase.^[183] Oxidation des Fluorsilans **147** mit 30% wässriger Wasserstoffperoxidlösung in einer Mischung aus Methanol und THF (1:1) unter Einsatz von Kaliumfluorid/KHCO₃ ergab nicht das gewünschte Ergebnis.^[191] Zwar setzte sich das Edukt innerhalb weniger Stunden vollständig um, aber das unbekannte Produkt enthielt noch Silicium, eliminierte allerdings bereits teilweise zum α,β -ungesättigten Lacton **91**, wobei diese unerwünschte Eliminierung im weiteren Reaktionsverlauf weiter voranschritt. Das gewünschte Lacton **46** konnte nicht nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu führte die TAMAO-Oxidation mit *m*-CPBA und Kaliumhydrogendifluorid in DMF innerhalb von drei Stunden zur vollständigen Desilylierung des Edukts.^[192] Charakterisierung des Rohprodukts per NMR ergab, dass dabei das gewünschte Hydroxylacton **46** und die unerwünschte Dihydroxysäure **148** im Verhältnis 3.3:1 entstehen. Da alle TAMAO-FLEMING-Oxidationen bedingt durch den Mechanismus der Oxidation unter Stereoretention ablaufen (vgl. Abb. 44)^[185] und bei der MICHAEL-Addition des Silylcuprats an das Lacton **91** hauptsächlich das *cis,trans*-konfigurierte Silan **143** entstand, war auch das resultierende Hydroxylacton **46** weitgehend 3,4-*cis*-4,6-*trans*-konfiguriert. Das Diastereomerenverhältnis von *cis,trans*-**46** zu *trans,trans*-**46** betrug nach NMR 4.8:1 (d.e. 66%), hatte sich also wie erwartet kaum verändert. Die beiden möglichen 4,6-*cis*-konfigurierten Diastereomere wurden nicht gebildet (zur vollständigen Charakterisierung aller vier möglichen Diastereomere s. Kap. 3.2.5). Die Ausbeute der Reaktion wurde per NMR durch Vergleich mit Dichlormethan als internem Standard zu 64% ermittelt.

Die Einführung einer β -Hydroxyfunktion in α,β -ungesättigte Valerolactone per Silylierung/TAMAO-FLEMING-Oxidation stellt eine eher indirekte Route zu Verbindungen dieser Substanzklasse dar, insbesondere wenn das Lacton wie im vorliegenden Fall durch Dehydratisierung eines Hydroxyesters gebildet wurde, in dem die entsprechende Funktionalität bereits angelegt war. Daher wird sie im Allgemeinen eher selten zur Totalsynthese von Naturstoffen mit Valerolacton-Motiv eingesetzt. Es findet sich jedoch ein Beispiel, in dem diese Synthesefolge zur Darstellung von Statin-Vorstufen angewendet wird.^[189] Ebenso wurde das unnatürliche Enantiomer des Simplicactons aus dem Schwamm *Plakortis simplex* durch TAMAO-FLEMING-OXIDATION dargestellt.^[187,193] In der Substanzklasse der β -Hydroxybutyrolactone verdient insbesondere die Synthese des Blastmycinons, eines Hydrolyseprodukts des Antimycins A₃ aus Streptomyceten sowohl durch BRÜCKNER als auch WOERPEL Erwähnung.^[194] Ein Vorteil dieser Syntheseroute ist, dass das bei der Michael-Addition auftretende Enolat auch durch andere Elektrophile als ein Proton abgefangen werden kann.^[181] So wäre eine gleichzeitige Einführung des Methyl- und Hydroxylsubstituenten in das unmethylierte α,β -ungesättigte Valerolacton **82** möglich, wodurch ein selektiver Zugang zum 3,4-*trans*-4,6-*trans*-Diastereomer des Hydroxylactons (**46**) geschaffen würde.

Abb. 45: Synthese des Hydroxylactons **46** per TAMAO-FLEMING-OxidationAbb. 46: Möglicher selektiver Zugang zu 3,4-*trans*-4,6-*trans* **46** aus Lacton **82**.

3.2.5 Cyclisierung des Hydroxyesters **47** zum Lacton **46**

Die Cyclisierung von 3,5-Dihydroxyestern zu den korrespondierenden β -Hydroxy- δ -valerolactonen ist bereits häufig beschrieben worden. So können im basischen oder neutralen leicht verseifbare Edukte, wie beispielsweise Methyl- oder Ethylester, durch Zugabe wässriger Basen und anschließende Ansäuerung cyclisiert werden.^[195] Andere milde Methoden beinhalten die Behandlung mit PPTS^[196,197] oder die enzymatische Cyclisierung mit Lipase.^[198] Die im Edukt vorliegende *tert*-Butylesterfunktion lässt sich unter diesen Bedingungen jedoch nur schlecht verseifen, eliminiert aber im Säuren nach dem $A_{AL}1$ -Mechanismus leicht als Isobuten, wodurch die freie Säure erhalten werden kann.^[129] Dazu wird oft *p*-Toluolsulfonsäure^[144,145] oder Flußsäure^[140,199] eingesetzt. Insbesondere *p*-Toluolsulfonsäure erweist sich jedoch aufgrund der in Kap. 3.2.3 beschriebenen Dehydratisierung als ungeeignet.^[200] Das Reagenz der Wahl ist hier Trifluoressigsäure, welche bereits in ähnlichen Fällen zur einstufigen δ -Lactonisierung von *tert*-Butylestern unter Retention der β -Hydroxygruppe eingesetzt

wurde.^[201,202] Die experimentellen Details sind oft nur unzureichend beschrieben. Sind detaillierte Angaben vorhanden, liegt die Konzentration der Trifluoressigsäure zwischen 10 und 15%.^[201,203] In einem typischen Versuch wurde daher der *tert*-Butylester **47** mit einer 13%igen Lösung (v/v) von TFA in Dichlormethan unter Eiskühlung umgesetzt (Abb. 47).

Neben dem gewünschten Hydroxylacton **46** entsteht dabei aber immer auch das Intermediat der Reaktion, die freie Carbonsäure **148**.^[102] Sie ist im Gegensatz zum Lacton **46** in Chloroform weitestgehend unlöslich. Versetzt man das Rohprodukt mit Chloroform, so bildet sich zunächst eine klare Lösung, aus der aber nach wenigen Augenblicken die Säure als voluminöser weißer Feststoff auskristallisiert und abfiltriert werden kann. Ebenso kann Sie durch Waschen mit Natriumhydrogencarbonatlösung abgetrennt und beim späteren Ansäuern der wässrigen Phase wieder aus dieser extrahiert werden.

In keinem der literaturbekannten Fälle kam es bei der Cyclisierung mit TFA zu einer Isomerisierung der Konfiguration an C2, C3 oder C5, so dass sich die relative Konfiguration der Diastereomere des Hydroxylactons **46** zwangsläufig aus der Konfiguration der Diastereomere des Edukts **47** ergibt (Abb. 48). Aus dem relativen Diastereomerenverhältnis ergibt sich, dass auffallend wenig des 3,4-*cis*-4,6-*cis*-Diastereomers des Lactons gebildet wurde, welches aus dem 2,3-*anti*-3,5-*anti*-Diastereomer des Esters entsteht. Im NMR-Spektrum der freien Säure **148** tritt nur ein Satz Signale auf. Die Größe der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR läßt darauf schließen, dass es sich um das *anti,anti*-Diastereomer handelt. Quantenchemische Berechnungen (RM062X 6-311G(d,p)), die von GRUNENBERG durchgeführt wurden,^[204] zeigen klar, dass die 4,6-*cis*-Diastereomere des Lactons in einer energetisch ungünstigeren Konfiguration vorliegen. Die relativen Energien der Diastereomere sind in Tabelle 2 dargestellt. Das 3,4-*cis*-4,6-*trans*-Diastereomer ist hierbei energetisch am günstigsten, während das *trans,trans*-Diastereomer um 4.65 kJ/mol energiereicher ist. Die 4,6-*cis*-Diastereomere sind sogar um 8.86 kJ/mol bzw. 8.30 kJ/mol energiereicher, womit das *cis,cis*-Diastereomer energetisch am ungünstigsten ist. Dieses kann zumindestens teilweise die reduzierte Cyclisierungsbereitschaft des *anti,anti*-Diastereomers der freien Säure erklären.

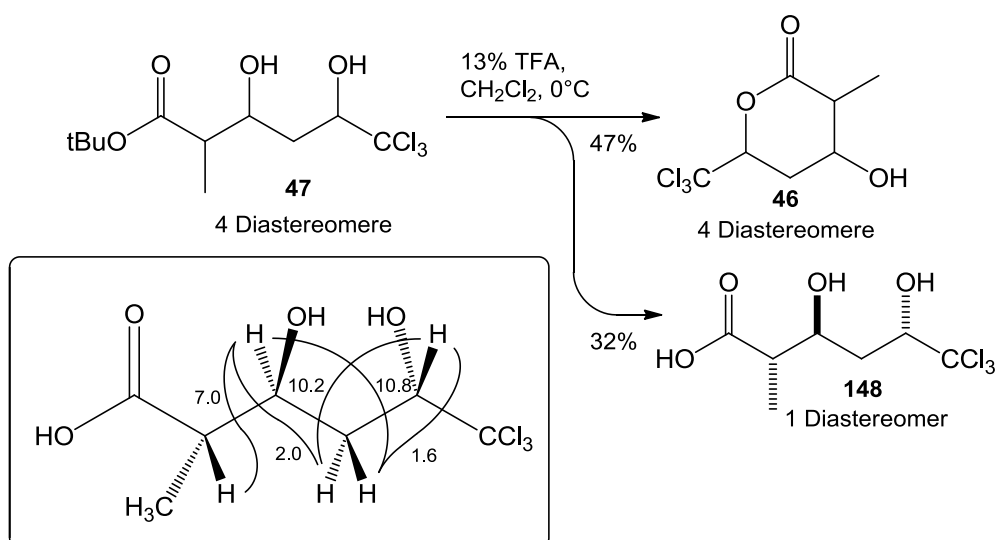


Abb. 47: Synthese des Hydroxylactons **46**, Kopplungskonstanten zwischen relevanten Protonen im ^1H -NMR der Säure **148** (in Hz)

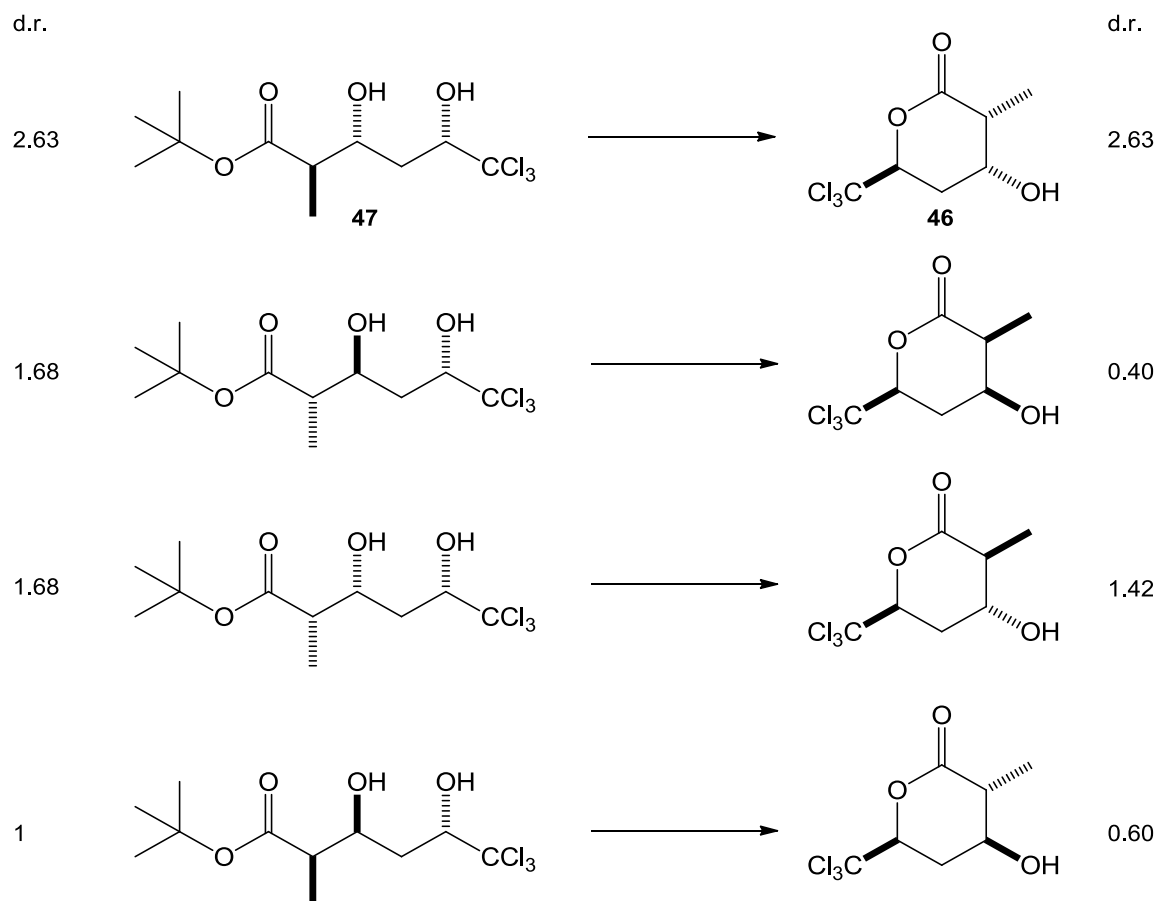


Abb. 48: Relative Konfiguration der Diastereomere des Hydroxylactons **46**, die sich aus den Hydroxyestern **47** durch Cyclisierung ergeben

Tabelle 2: Berechnete Energiedifferenzen (vertikal-horizontal) der quantenchemisch geometrieoptimierten Vorzugskonformationen (RM062X 6-311G(d,p)) des Hydroxylactons 46

kJ/mol			
	<i>trans,trans</i>	<i>trans,cis</i>	<i>cis,cis</i>
<i>cis,trans</i>	4.65	8.30	8.86
<i>trans,trans</i>		3.64	4.22
<i>trans,cis</i>			0.58

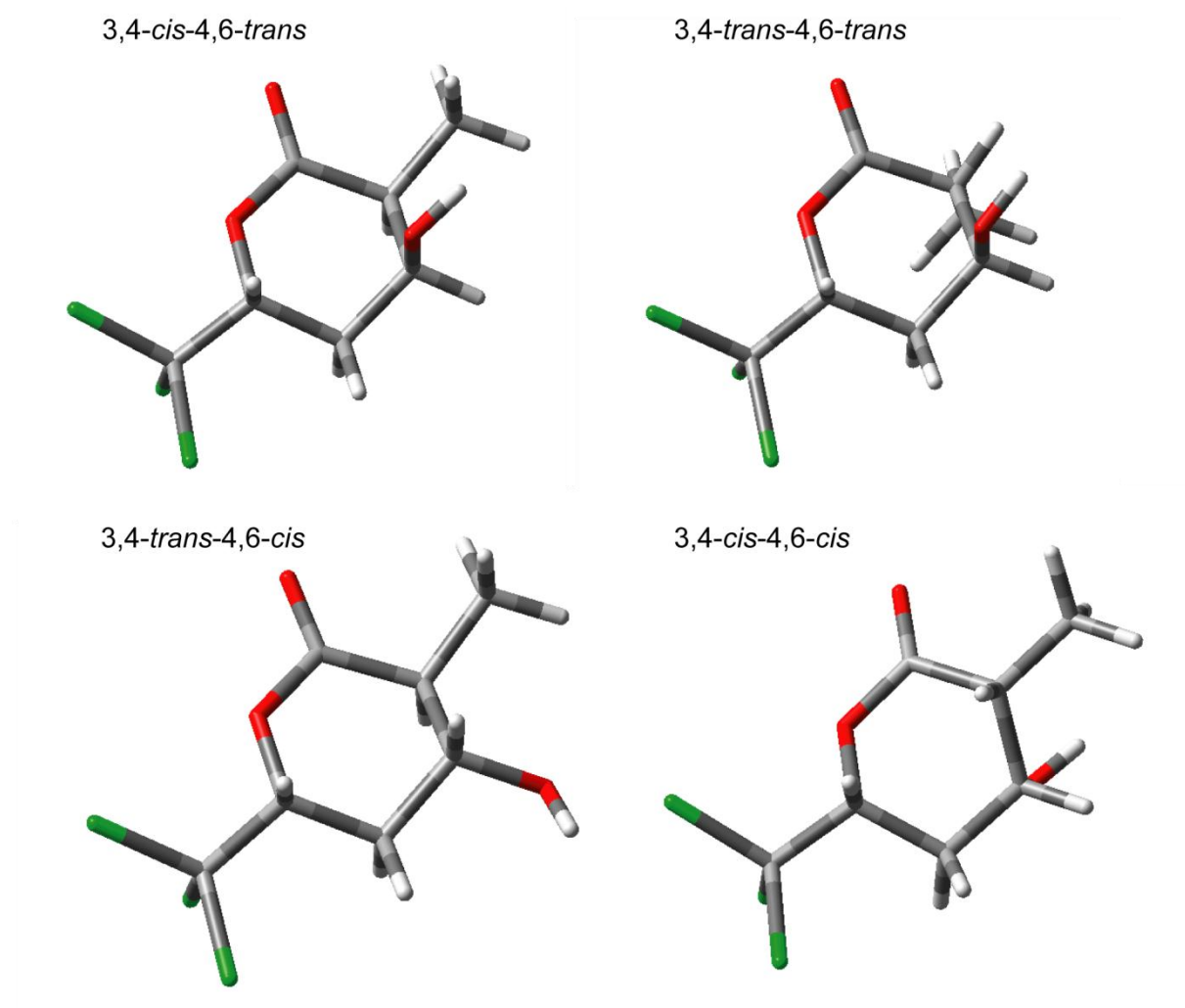


Abb. 49: Quantenchemisch (RM062X 6-311G(d,p)) geometrieoptimierte Vorzugskonformationen der Diastereomere des Hydroxylactons 46

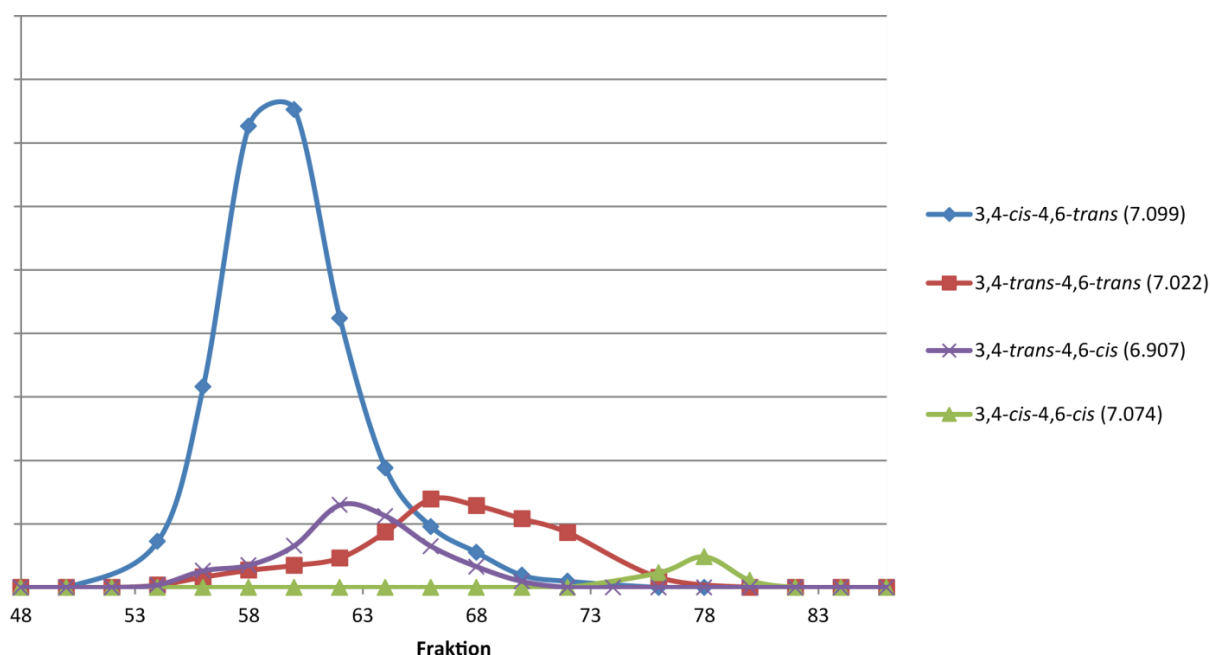


Abb. 50: Säulenchromatographische Aufreinigung der verschiedenen Diastereomere des Hydroxylactons **46** und ihre Retentionszeiten in Minuten (GC)

Bei gaschromatographischen Untersuchungen eluieren das 3,4-*cis*-4,6-*trans*- und das 3,4-*cis*-4,6-*cis*-Diastereomer des Lactons **46** nahezu zeitgleich, so dass nur drei Peaks auftreten (vgl. Abb. 50). Durch Flash-Chromatographie lassen sich die beiden Diastereomer trennen, allerdings überlagern sich dort das 3,4-*cis*-4,6-*trans* und 3,4-*trans*-4,6-*cis*-Diastereomer, welche sich jedoch in ihrer Intensität so stark unterscheiden, dass die beiden Sätze von Signalen im eindimensionalen NMR weitestgehend problemlos zugeordnet werden konnten. Eine eindeutige Zuordnung erlaubt hier, wie auch in den übrigen Fällen die zweidimensionale NMR-Spektroskopie. Die chemischen Verschiebungen sind in Abb. 51 (in Methanol- d_4) und Abb. 52 (in $CDCl_3$) dargestellt, die zur Aufklärung der relativen Konfiguration unerlässlichen Kern-OVERHAUSER-Wechselwirkungen in Abb. 53.

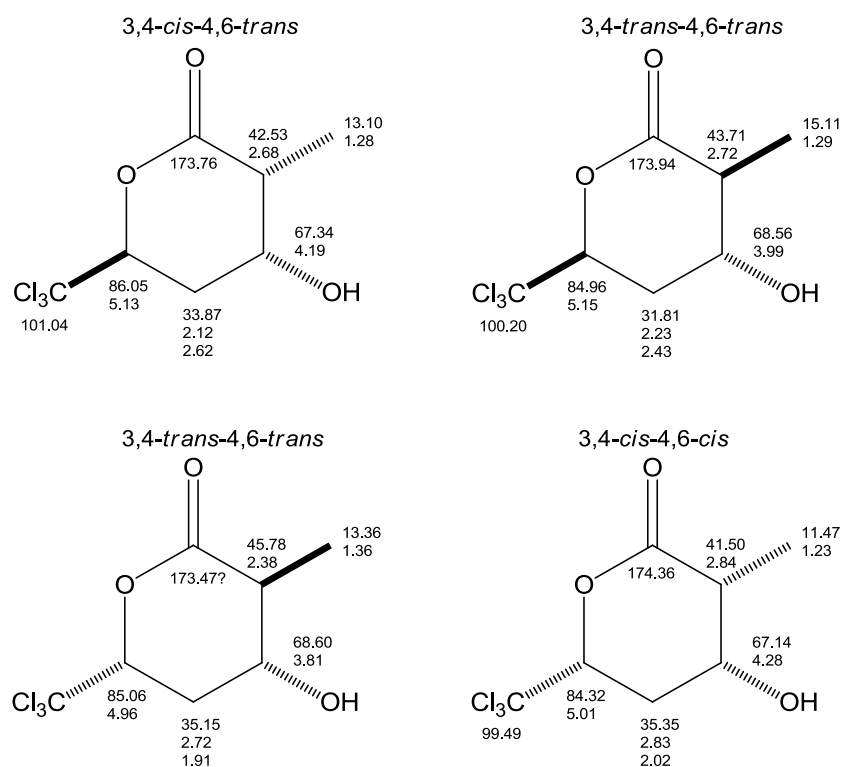


Abb. 51: Chemische Verschiebungen der Diastereomere des Hydroxylactons 46 in Methanol-d₄

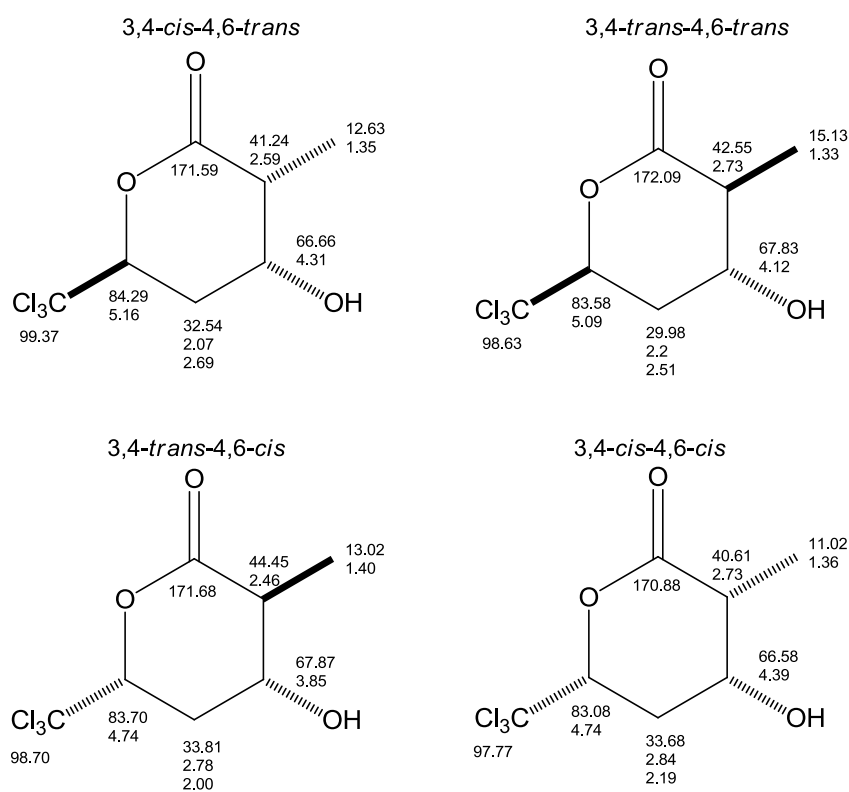


Abb. 52: Chemische Verschiebungen der Diastereomere des Hydroxylactons 46 in CDCl₃

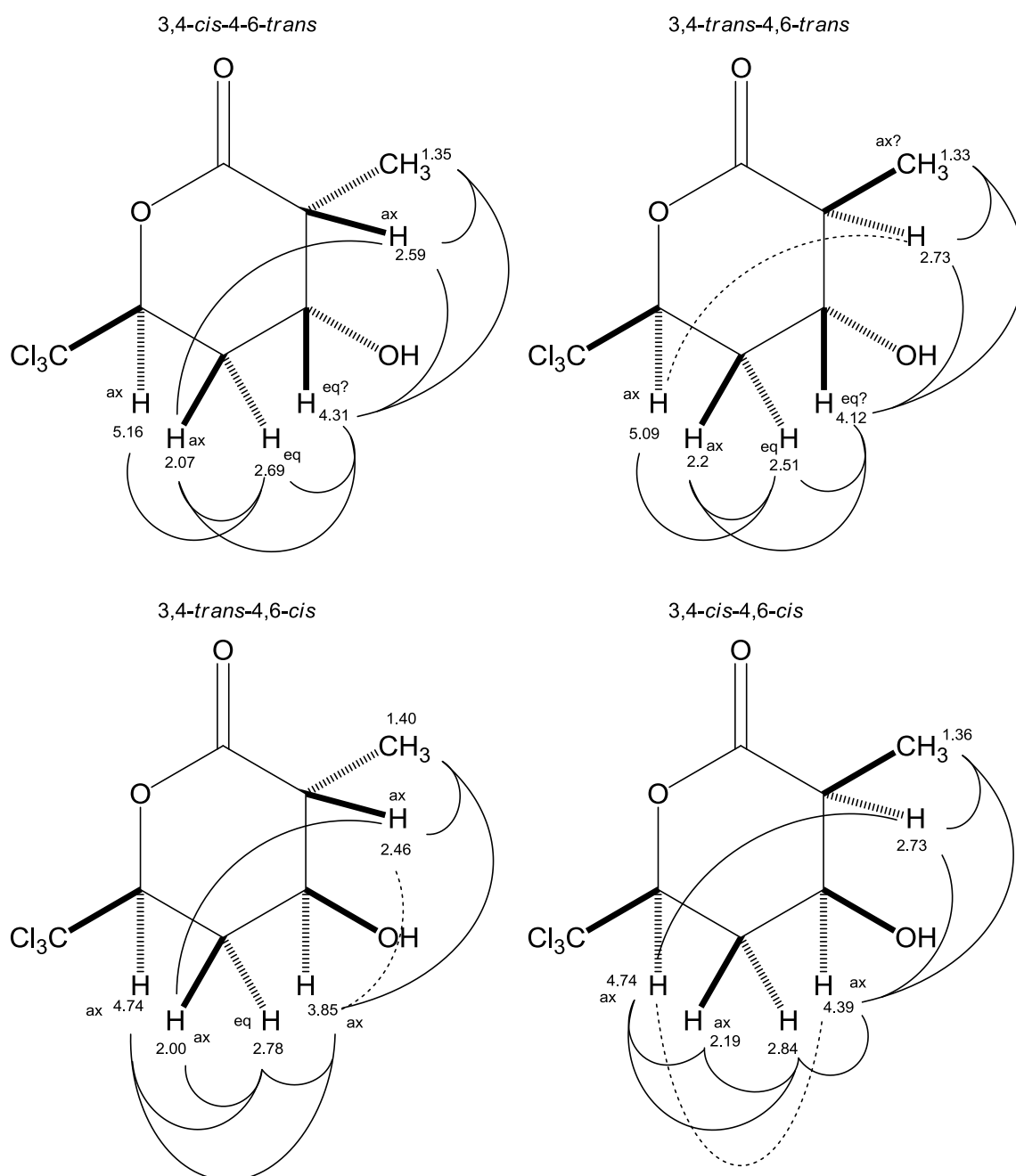


Abb. 53: ^1H , ^1H -Kern-OVERHAUSER-Effekt in den Diastereomeren des Hydroxylactons **46**

Die Trichlormethylgruppe fungiert im Hydroxylacton **46** aufgrund ihres hohen sterischen Anspruchs als konformativer Anker. Die Energiedifferenz zwischen axialer und äquatorialer Orientierung dieser Gruppe ist für monosubstituiertes Cyclohexan zu 20.38 kJ/mol berechnet worden,^[205] was bedeutet, dass sie bei Raumtemperatur zu weniger als 1% in axialer Position vorliegt. Für Valerolactone liegen keine Daten vor, es kann aber von einem ähnlich starken Effekt ausgegangen werden. Dafür spricht die Größe der Kopplungskonstante zwischen dem Proton an C5 und dem vicinalen, axial orientierten Proton an C4, die je nach Diastereomer zwischen 11.0 Hz und 11.4 Hz

beträgt, was bei dem gegebenen Substitutionsmuster nahe am Maximalwert von 11.52 Hz für einen Torsionswinkel von 180° liegt.^[206] Dies impliziert, dass das Proton an C5 in axialer Position vorliegt. In umgekehrter Weise lassen sich gemäß der KARPLUS-Beziehung aus den experimentell ermittelten Kopplungskonstanten die Diederwinkel der übrigen H-C-C-H-Bindungen errechnen.^[207] Dabei korrespondiert jeder Wert mit bis zu vier möglichen Torsionswinkeln, von denen sich die meisten aber durch die zwingend vorgegebene Sechsringstruktur und einen H-C-H-Bindungswinkel von etwa 106° von selbst ausschließen.^[208] Die sich aus den Torsionswinkeln ergebene wahrscheinlichste Molekülkonformation wurde für jedes Diastereomer durch quantenchemische Berechnungen geometrieoptimiert. Die theoretischen und experimentell ermittelten Torsionswinkel sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Experimentelle und theoretische H-C-C-H Torsionswinkel τ in den verschiedenen Diastereomeren des Hydroxylactons 46

<i>cis,trans</i>					<i>trans,trans</i>				
Kopplung	<i>J</i>	τ_{exp}	τ_{theor}		Kopplung	<i>J</i>	τ_{exp}	τ_{theor}	
6 - 5ax	11.21	200	192		6 - 5ax	11.06	201	197	
6 - 5eq	4.46	317	312		6 - 5eq	3.65	303	316	
4 - 5eq	4.37	304	301		4 - 5eq	3.68	299	300	
4 - 5ax	2.08	59	60		4 - 5ax	3.86	46	59	
4 - 3	2.59	309	301		4 - 3	3.83	56	70	

<i>trans,cis</i>					<i>cis,cis</i>				
Kopplung	<i>J</i>	τ_{exp}	τ_{theor}		Kopplung	<i>J</i>	τ_{exp}	τ_{theor}	
6 - 5ax	11.39	166	167		6 - 5ax	10.99	158	152	
6 - 5eq	4.15	46	47		6 - 5eq	4.93	41	33	
4 - 5eq	3.96	299	298		4 - 5eq	7.42	23	23	
4 - 5ax	11.45	182	180		4 - 5ax	3.95	235	264	
4 - 3	10.3	-	176		4 - 3	3.82	319	293	

Es zeigt sich dabei, dass die Diastereomere des Hydroxylactons hauptsächlich in einer verzerrten Struktur vorliegen, die je nach Diastereomer angenähert als Halbsessel-, Sessel- oder Boot-Form beschrieben werden kann. Die Substituenten an C4 bis C6 nehmen dabei eine nahezu ideale gestaffelte Konformation ein, während im Bereich der Carboxylgruppe eine deutliche Abplattung des Ringsystems zu beobachten ist, da ansonsten die Resonanzstabilisierung durch eine geringere Überlappung der p-Orbitale verringert wird. Es kann also bei weitem nicht die „ideale“

Sesselkonformation mit einem C-(CO)-O-C Diederwinkel von 60° erreicht werden.^[209] Andererseits resultiert eine leichte Verdrehung in einer Erhöhung des Torsionswinkels der *cis*-ständigen Substituenten an C3 und C4, der im Halbsessel lediglich 35° beträgt.^[210] Dieses führt zur Reduktion von ungünstigen *gauche*-Wechselwirkungen.

In früheren Untersuchungen konnte von BRANDÄNGE gezeigt werden, dass die endocyclische C-C(O)-O-C-Bindung im unsubstituierten Valerolacton einen Torsionswinkel von 22.1° aufweist.^[211] Quantenchemische Rechnungen zeigen, dass dieser Wert im Fall der vorliegenden hochsubstituierten Valerolactonderivate kaum überschritten wird, es zeigt sich aber klar eine Abhängigkeit vom Substitutionsmuster. Im Fall des 3,4-*cis*-4,6-*trans*-Diastereomers ist der Torsionswinkel mit 22.4° am größten, da hier die stärksten *gauche*-Wechselwirkungen zwischen der Methyl- und der Hydroxylgruppe auftreten (vgl. Abb. 49).

Im *trans,trans*-Diastereomer können sich die Methyl- und Hydroxylgruppe dagegen diaxial orientieren – was die Abstoßung zwischen ihnen minimiert – ohne dass die Trichlormethylgruppe in eine axiale Orientierung gezwungen wird. Hier ist der Torsionswinkel der Carboxylgruppe daher auf 16.8° reduziert.

Im *trans,cis*-Diastereomer wäre eine diaxiale Anordnung der Methyl- und Hydroxylgruppe nur möglich, wenn die Trichlormethylgruppe ebenfalls axial orientiert wäre, was aufgrund ihres hohen sterischen Anspruchs energetisch ungünstig ist. Sie stehen daher äquatorial, was in einer sehr regulären Halbsesselkonformation resultiert. Die gestaffelte Anordnung der Protonen an C4 bis C6 ist kaum gestört, und die Carboxylgruppe ist nur wenig aus der Ebene verdreht (13.6°). Das vergrößert in diesem Fall im Vergleich zur Sesselkonformation den Torsionswinkel der Substituenten an C3 und C4 und reduziert so deren sterische Abstoßung.

Im *cis,cis*-Diastereomer ist eine diaxiale Anordnung der Methyl- und Hydroxylgruppe ausgeschlossen. Dafür ist der Übergang in eine bootartige Konformation möglich, in der die Carboxylgruppe nur wenig verdreht ist (10.7°), da hier keine ungünstigen transannularen Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe und dem Proton an C6 auftreten können. Stattdessen stehen zwei Protonen in dieser sogenannten „Flaggenmast“ (flagpole)-Position. Die Kern-OVERHAUSER-Wechselwirkung zwischen diesen Protonen ist gut zu erkennen. Für das Auftreten einer verdrehten Boot-Konformation sprechen weiterhin sowohl das Fehlen einer großen (*anti*) 3J -Kopplung zwischen dem pseudoaxialen Proton an C5 und dem Proton an C4 als auch quantenchemische Berechnungen, die für die Boot-Konformation einen Energiegewinn

von 5.12 kJ/mol im Vergleich zu einer hypothetischen Halbsesselkonformation ergeben. Dieser Befund wird auch durch frühere Untersuchungen an ähnlich all-*cis*-trisubstituierten Lactonen gestützt.^[211] Insbesondere für die Torsionswinkel H-C3-C4-H und H-C4-C5-H_{ax} sind die Abweichungen zwischen theoretischen und experimentellen Daten aber relativ groß (bis zu 29.4°), so dass die Bootkonformation entweder stärker gestört ist, als die Rechnungen anzeigen, oder sie in einem Gleichgewicht mit einer verdrehten Halbsesselkonformation vorliegt.

Zur qualitativen Unterscheidung der 4,6-*trans*-konfigurierten Diastereomere von den 4,6-*cis*-konfigurierten Diastereomeren per NMR-Spektroskopie eignet sich besonders die chemische Verschiebung des Protons an C6, das durch den elektronenziehenden Einfluß der Trichlormethylgruppe sehr stark entschirmt und somit im NMR-Spektrum exponiert ist. Für die *trans*-konfigurierten Diastereomere beträgt die chemische Verschiebung in CDCl₃ etwa 5.1-5.2 ppm, während für die *cis*-konfigurierten Diastereomere der Shift des gleichen Protons bei lediglich 4.74 ppm liegt. Dies wird auch durch quantenchemische Rechnungen gestützt, die für die *trans*-konfigurierten Diastereomere Verschiebungen von 5.25 bzw. 5.30 ppm prognostizieren, während für die *cis*-konfigurierten Diastereomere Shifts von 4.54 bzw. 4.58 ppm erhalten werden. Ferner kann diese Zuordnung durch Korrelation mit Hydroxylactonen ähnlicher Struktur verifiziert werden (Abb. 54). Die Vinylgruppe stellt dabei ein gutes Strukturanalogon zur Trichlormethylgruppe dar, da sie durch den hohen s-Charakter ihrer σ -bindenden Orbitale ebenfalls stark entschirmend auf benachbarte Protonen wirkt. Tatsächlich unterscheidet sich die chemische Verschiebung des Protons an C6 der Diastereomere des 4-Hydroxy-6-vinyltetrahydro-2*H*-pyranons (**150**) kaum von der des trichlormethylierten Hydroxylactons. Das 4,6-*trans*-Diastereomer zeigt hier einen Shift von 5.12 ppm, das 4,6-*cis*-Diastereomer einen Shift von 4.75 ppm.^[199] Die Modellverbindung 4-Hydroxy-6-vinyltetrahydro-2*H*-pyranon zeigt, dass die Konfiguration an C6 nur einen sehr subtilen Einfluß auf die chemische Verschiebung des Protons an C4 besitzt. Hier ist der Einfluß der vicinalen Methylgruppe weitaus größer, was ein Vergleich mit einer weiteren Referenzverbindung, dem 3-Methyl-4-hydroxyvalerolacton (**151**) zeigt. Hier führt 3,4-*trans*-Konfiguration zu einer signifikanten Hochfeldverschiebung (3.78-3.92 ppm) im Vergleich zur analogen 3,4-*cis*-Konfiguration (4.22-4.29 ppm).^[212] Sehr ähnliche Verschiebungen werden in den 3,4-*trans*-Diastereomeren des Hydroxylactons **46** (4.12 ppm/3.85 ppm) im Vergleich zu den 3,4-*cis*-Diastereomeren (4.31 ppm/4.39 ppm)

gefunden. Die Konformation aller Diastereomere des Hydroxylactons **46** konnte somit sowohl durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie als auch durch Korrelation der chemischen Verschiebungen und quantenchemische Berechnungen bestimmt werden.

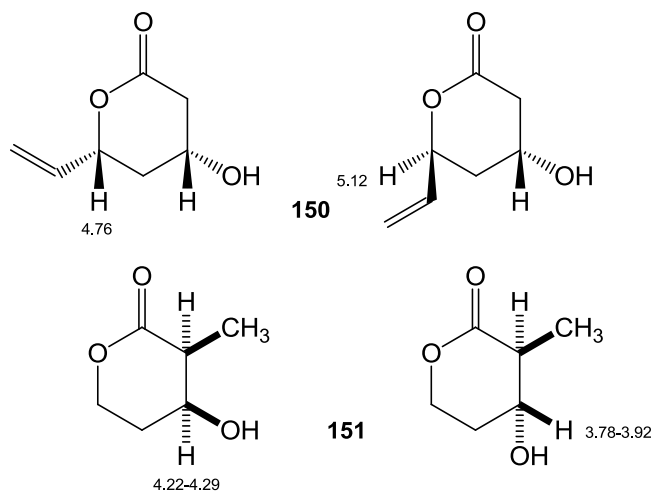


Abb. 54: Chemische Verschiebungen ausgewählter Protonen in den Referenzverbindungen **150** und **151** ^[199,212]

3.2.6 Darstellung des Hydroxylactons **46** durch C-C-Verknüpfung

Eine Alternative zur Darstellung von Lactonen über Veresterungen stellt die Darstellung dieser Verbindungsklasse über C-C-Verknüpfungsreaktionen dar.^[213] Die offensichtliche Position für einen retrosynthetischen Bindungsbruch befindet sich dabei zwischen C3 und C4, wodurch sich als Synthone ein Carbanion in α -Position zur Esterfunktion und eine Carbonyl- oder Carboxylgruppe ergeben. Für ersteres ist das Syntheseäquivalent ein Enolat (Abb. 55).

Die naheliegende intramolekulare Aldolreaktion von **154** zum Hydroxyester **46** ist so nicht durchführbar, da der Aldehyd deutlich CH-acider ist ($pK_a \approx 17$) als die Esterfunktion ($pK_a \approx 25$) und somit bevorzugt zum Enolat deprotoniert wird.^[214] Damit ist die Reaktion auf Lactonisierungen beschränkt, in denen der Aldehyd in α -Position keine Protonen aufweist und wird daher äußerst selten zum Ringschluss von Lactonen eingesetzt.^[215] Eine mögliche Alternative ist die DIECKMANN-Reaktion, die intramolekulare Variante der CLAISEN-Esterkondensation.^[120,216] Die Edukte bei der DIECKMANN-Kondensation sind oft Carbondisäurediester, die zu cyclischen Ketonen von unterschiedlicher Ringgröße mit exocyclischer Carboxylatfunktion umgesetzt werden,^[217] jedoch gibt es auch Beispiele, in denen Carboxyalkylester zu den entsprechenden β -Ketolactonen reagieren. Dieses Verfahren wird insbesondere zur Synthese von Pulvinonen und anderen Tetronsäurederivaten eingesetzt,^[218] jedoch wurde es auch vereinzelt erfolgreich zur Synthese von Valerolactonen angewendet (Abb. 56).^[219,220]

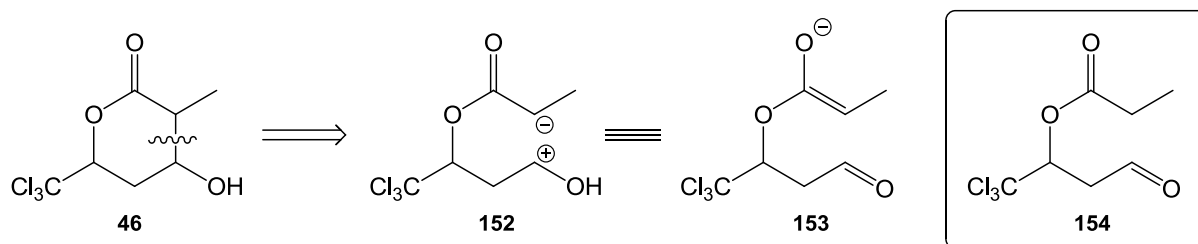


Abb. 55: Retrosynthese des Hydroxylactons **46** durch C-C-Verknüpfung

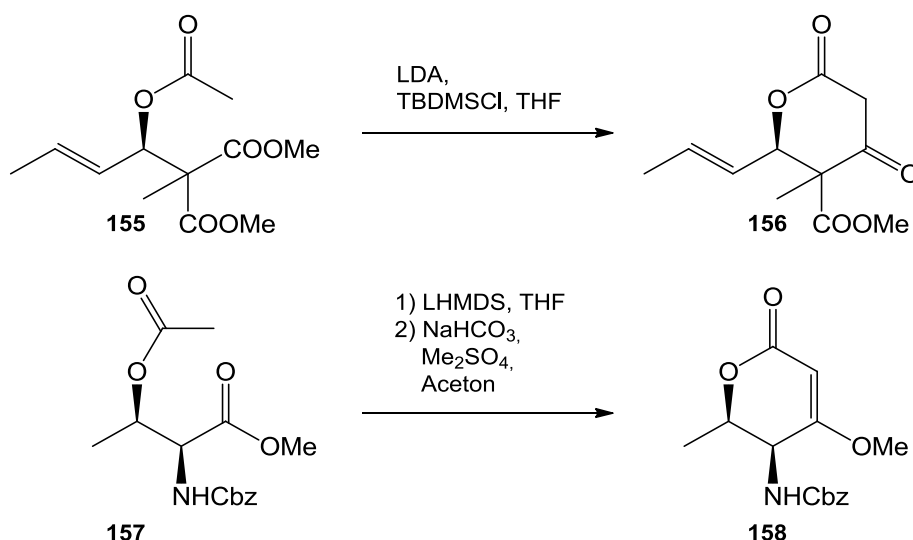


Abb. 56: Valerolactonsynthesen von TROST^[219] und SEEBERGER^[220]

Zur Synthese des Ketolactons **93** wurde daher der Ethylester **117** mit Propionsäure und EDC Hydrochlorid/DMAP in einer modifizierten Variante der STEGLICH-Veresterung zum Propionyloxyalkylester **159** umgesetzt (Abb. 57).^[221,222] Die Ausbeute nach GC beträgt 97%, wobei das Produkt zu 94% rein ist und daher ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde. Der Ester **159** wurde in THF/Diethylether 3:1 gelöst und bei -78°C langsam zu einer frisch hergestellten Lösung von LDA in THF gegeben. Unterhalb von -20°C wurde kein Umsatz des Edukts beobachtet, wohingegen oberhalb dieser Temperatur nach GC/MS ein hochmolekulares Produkt entsteht, dessen Isotopenmuster auf mindestens vier Chloratome schließen lässt.

Bei der DIECKMANN-Kondensation werden zwei Äquivalente Base verwendet, um den resultierenden Ketoester quantitativ zu deprotonieren und somit eine Retro-DIECKMANN-Reaktion durch Angriff der eliminierten Alkoxygruppe zu unterbinden. Es könnte daher bei der vorliegenden Reaktion zur Deprotonierung beider Estergruppen gekommen sein, was eine Cyclisierung effektiv unterbinden würde. Tatsächlich wurden die bereits erwähnten Valerolacton-Synthesen (vgl. Abb. 56) durch TROST und SEEBERGER an Substraten durchgeführt, bei denen eine Estergruppe entweder keine α -Protonen oder aber einen α -Heteroatom-Substituenten mit $+M$ -Effekt aufweist, der eine Enolatbildung erschwert.^[219,220] Erfolgreiche DIECKMANN-Kondensationen von Substraten mit zwei ähnlich leicht enolatisierbaren Estergruppen wie im vorliegenden Fall sind dagegen bisher nicht beschrieben.

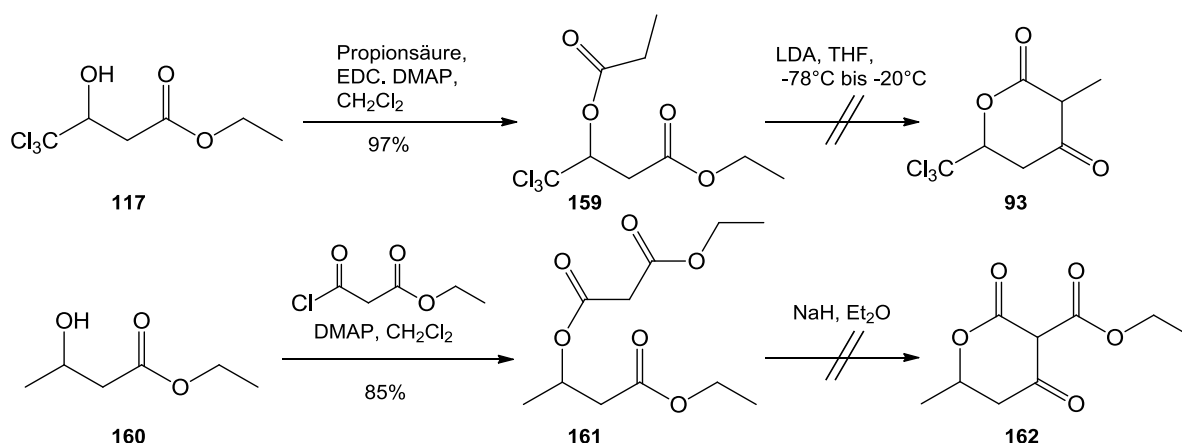


Abb. 57: Erfolgreiche Versuche zur Synthese von Valerolactonen per DIECKMANN-Kondensation

Es wurde daher versucht, das Edukt **159** so zu modifizieren, dass eine regioselektivere Enolatisierung an der gewünschten Esterfunktion auftritt. Dazu wurde zunächst in Erwägung gezogen, die Propionylgruppe durch eine Monomethylmalonylgruppe zu ersetzen, welche deutlich CH-acider ist ($pK_a \approx 16$).^[223] Dieses Strukturelement wurde in der Vergangenheit bereits erfolgreich in der Synthese von α -Carboxytetronsäurederivaten eingesetzt.^[224] Bei Vorversuchen an der unchlorierten Modellverbindung **161** wurde jedoch erneut keine Cyclisierung beobachtet. Ein Quench der Reaktion mit Deuteriumoxid zeigte an, dass wiederum nur doppelte Deprotonierung aufgetreten ist. Daher wurde dieser Zugang verworfen.

Eine Möglichkeit, regioselektiv Enolate zu generieren, obwohl sie in α -Position weniger CH-acide sind als andere funktionelle Gruppen im Molekül ist die oxidative Insertion von Metallen in die C-X-Bindung von α -Halocarbonylen. Diese Reaktion, die traditionell mit elementarem Zink und α -Halocarbonsäureestern durchgeführt wird, wird als REFORMATSKY-Reaktion bezeichnet, wenn sich eine Addition des resultierenden REFORMATSKY-Reagenzes an ein geeignetes Elektrophil anschließt.^[225]

In der klassischen REFORMATSKY-Reaktion werden Ketone als REFORMATSKY-Akzeptor verwendet,^[226] die Reaktion wurde jedoch bald auch auf Aldehyde ausgedehnt, gefolgt von Nitrilen, Phosphonaten, Amiden und Imiden.^[225,227] Ester reagieren nur selten als REFORMATSKY-Akzeptor, da sie aufgrund des +M-Effekts der Alkoxygruppe weniger elektrophil sind.^[228] Trotzdem wurde das α -Brom-Analogon des Propionyloxyethylesters **159**, der Ester **166**, durch analoge STEGLICH-Veresterung (EDC Hydrochlorid, DMAP) des Esters **117** mit 2-Brompropionsäure in 87% Ausbeute hergestellt,^[221] da auf ähnliche Weise durch RAMIG bereits eine strukturanaloge Vorstufe des Tetrahydrolipstatins, das Lacton **165**, synthetisiert worden ist (Abb. 58).^[229]

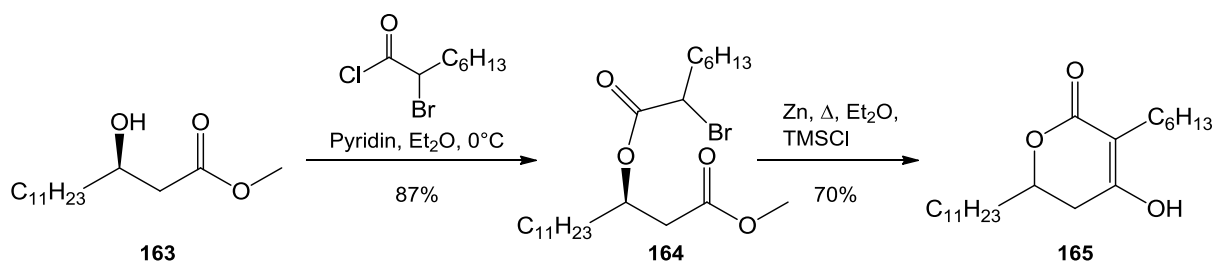


Abb. 58: Synthese des Ketolactons **165** durch RAMIG^[229]

Im Folgenden wurde versucht, den Ester **166** unter REFORMATSKY-Bedingungen zum Ketolacton **93** zu cyclisieren. Die Reaktion wurde zunächst mit unaktiviertem Zinkstaub in siedendem Diethylether durchgeführt, wobei nach RAMIG TMSCl zu Aktivierung zugesetzt wird. Während dort die Reaktion nach 20 Minuten bereits abgeschlossen ist, lag das Edukt im vorliegenden Fall größtenteils unverändert vor. In geringem Ausmaß bildete sich der debromierte Ester **159**. Das gewünschte Produkt wurde nicht erhalten. Daher wurde im Folgenden aktiviertes Zink durch Reduktion von Zink(II)chlorid mit Kalium in siedendem THF hergestellt. Dieses sogenannte RIEKE-Zink ist feindispers und hat eine größere, reaktivere Oberfläche.^[230] Bei der Umsetzung des Esters **166** mit Rieke-Zink und TMSCl wird allerdings hauptsächlich das Eliminierungsprodukt **172** gebildet, während das gewünschte Produkt nicht detektiert wird.

Eine Erklärung dafür wäre, dass das basische REFORMATSKY-Reagenz über einen sechsgliedrigen Übergangszustand intramolekular eins der Protonen am Kohlenstoff in α -Stellung zur Ethylestergruppe abstrahiert (vgl. Abb. 59). Eine konzertierte E2-Eliminierung des resultierenden Propionatrests ist nur eingeschränkt möglich, da Base und Abgangsgruppe intramolekular keine *anti*-Anordnung einnehmen können.^[231] Da das resultierende Carbanion aber ebenfalls über die vicinale Carboxygruppe stabilisiert ist, kann der Propionatrest über einen E1_{cB}-Mechanismus eliminiert werden.^[232] Es wird der Trichlorcrotonsäureester **170** erhalten, der im nächsten Schritt durch ein weiteres Zinkatom oxidativ angegriffen werden kann.

Für oxidative Insertionen in polarisierte Bindungen wird je nach Struktur des Substrats ein radikalischer Mechanismus oder ein Substitutionsmechanismus nach S_N2 oder S_N1 (ionisch) diskutiert.^[233] Ein Rückseitenangriff nach S_N2 ist aufgrund der hohen sterischen Abschirmung durch die Chloratome aber unwahrscheinlich. Sowohl bei der radikalischen als auch bei der ionischen Insertion tritt bei **170** ein nicht

vollständig besetztes p-Orbital in Allylstellung auf, welches durch Konjugation zur π -Bindung des Olefins stabilisiert wird.^[234] Daher sind die CCl-Bindungen der Trichlormethylgruppe hier gegenüber der oxidativen Insertion von Zink zusätzlich aktiviert. Nach Insertion des Zinks entsteht das vinyloge Enolat **171**, welches bei der wässrigen Aufarbeitung bevorzugt in α -Position zur Carboxylgruppe reprotoniert wird und so zu **172** dekonjugiert. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen von GUIRADO an trichlorierten Arylalkenylketonen.^[235]

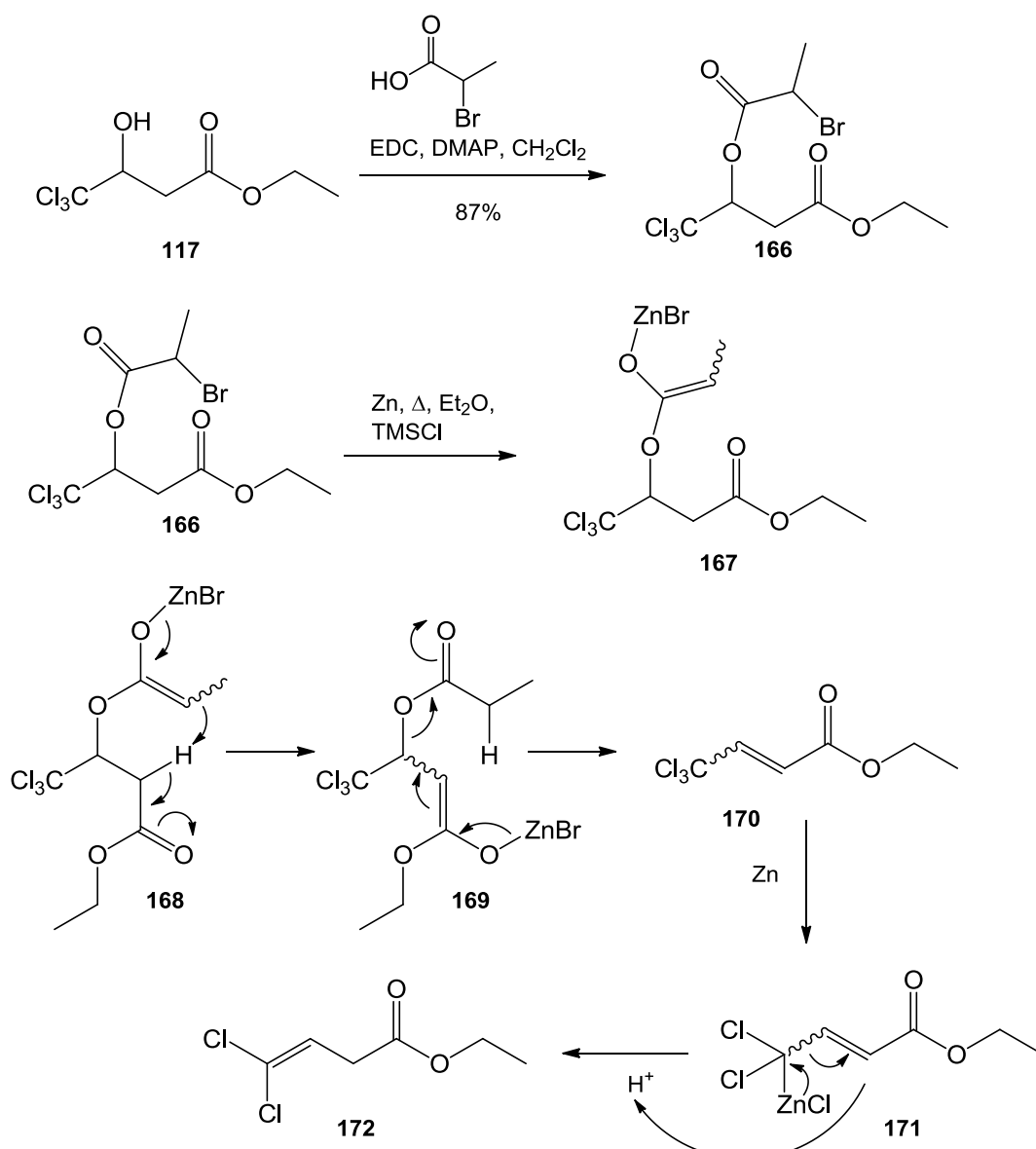


Abb. 59: Synthese der REFORMATSKY-Vorstufen und möglicher Mechanismus eines Abbaus von **166** zu **172**

Aufgrund der geringen Reaktivität der Estergruppe in **166** war es nötig, einen besseren REFORMATSKY-Akzeptor zu verwenden. Da in der Reformatsky-Reaktion das Enolat regioselektiv generiert werden kann, reduzieren sich die für die Aldol-Reaktion bereits diskutierten Selektivitätsprobleme bei der Verwendung eines Aldehyds als Elektrophil. Daher sollte im Folgenden der Aldehyd **176** synthetisiert und zum Hydroxylacton **46** umgesetzt werden.^[236] Der Aldehyd könnte aus dem Ester **166** durch vorsichtige Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid hergestellt werden.^[106] Da das Substrat aber zwei Estergruppen enthält, die beide potentiell von DIBAL-H angegriffen werden können, wurde ein alternativer Zugang entwickelt, der sich an eine ähnliche β -Hydroxyvalerolactonsynthese durch JENNINGS mit Phenyl- statt Trichlormethylsubstituenten an C6 anlehnt.^[170] Dabei wird der trichlormethylierte Homoallylalkohol **132** (s.a. Kap. 3.2.3) zum korrespondierenden 2-Brompropionsäureester **177** umgesetzt und aus diesem der Aldehyd **176** durch oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung gewonnen.^[236]

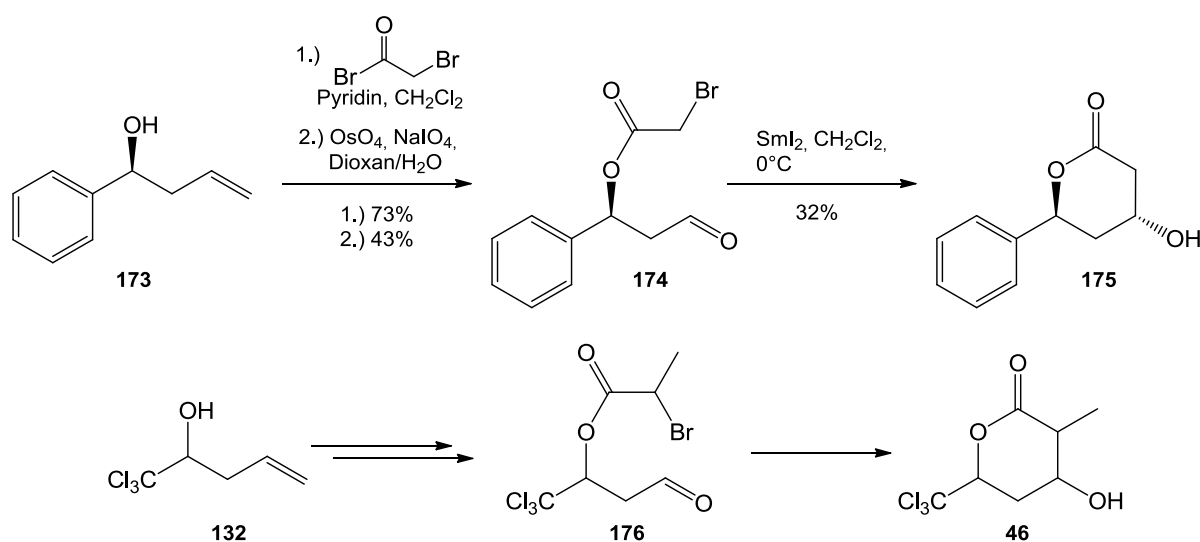


Abb. 60: Lactonsynthese von JENNINGS^[170] und Vorüberlegungen zur Synthese des Hydroxylactons **46** aus Alkohol **132**

Der Homoallylalkohol **132** ist bereits seit 1910 bekannt und wurde in der Vergangenheit mit einer Vielzahl von Methoden in wechselnden Ausbeuten dargestellt, die aber alle auf eine Allylierung von Chloral zurückzuführen sind (unter anderem Umsetzung mit Allyltrimethylsilan und Gallium-, Aluminium- oder Indiumtrichlorid^[237], Propen und Aluminiumchlorid^[238,239], Allyltributylzinn und Trifluormethansulfonsäure^[240], Allylbromid und Zinndichlorid mit elementarem

Kupfer,^[241] Titantrichlorid^[242] oder elementarem Indium^[243]). Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde jedoch auf die ursprünglich durch JOTSITCH vorgestellte Methode der Umsetzung von Chloral mit einem Allyl-GRIGNARD-Reagenz zurückgegriffen,^[244] da Allylmagnesiumbromid kommerziell erhältlich und ein erprobtes Allylierungsreagenz ist. Dazu wurde frisch destilliertes Chloral in Ether gelöst und mit Allylmagnesiumbromidlösung versetzt, so dass die Lösung leicht siedete. Das Rohprodukt ließ sich im Vakuum fraktionierend destillieren, wobei der Alkohol in 87% Ausbeute erhalten wurde (Abb. 61).^[245,246]

Im nächsten Schritt wurde der Alkohol zum Ester **177** umgesetzt. Die bereits für andere Ester diskutierte STEGLICH-Veresterung mit α -Brompropionsäure, EDC Hydrochlorid und DMAP lief nur zögerlich ab und stoppte reproduzierbar bei etwa 50% Umsetzung des Alkohols, wobei es auch bei der Zugabe mehrerer Äquivalente EDC zu keiner weiteren Steigerung kam. Eine Alternative dazu stellt die EINHORN-Variante der SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion dar, bei der das korrespondierende Säurehalogenid, in diesem Fall α -Brompropionylbromid (**179**), mit Pyridin intermediär zu der hochreaktiven Acylpyridinium-Spezies **180** umgesetzt wird (Abb. 63).^[247] Die Reaktion stellte sich als mäßig diastereoselektiv heraus, wobei bevorzugt das ($\alpha RS,2SR$)-Diastereomer gebildet wurde. Die relative Konfiguration wurde durch Abgleich mit dem stereoselektiv hergestellten ($\alpha S,2R$)-Enantiomer bestimmt, auf dessen Synthese später näher eingegangen wird. Durch Einsatz mehrerer Äquivalente eines der beiden Substrate (in diesem Fall der Carbonsäure) konnte die Selektivität weiter gesteigert werden, wobei ein mehr als fünffacher Überschuss eines der beiden Reagenzien keine weitere Selektivitätssteigerung mehr bewirkt. Ebenso steigt die Selektivität der Reaktion deutlich, wenn sie bei niedrigeren Temperaturen, in diesem Fall bei -78°C , durchgeführt wird. Dadurch konnte das Diastereomerenverhältnis auf 3.23:1 gesteigert werden (53% d.e.; die Werte unter anderen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4 angegeben).

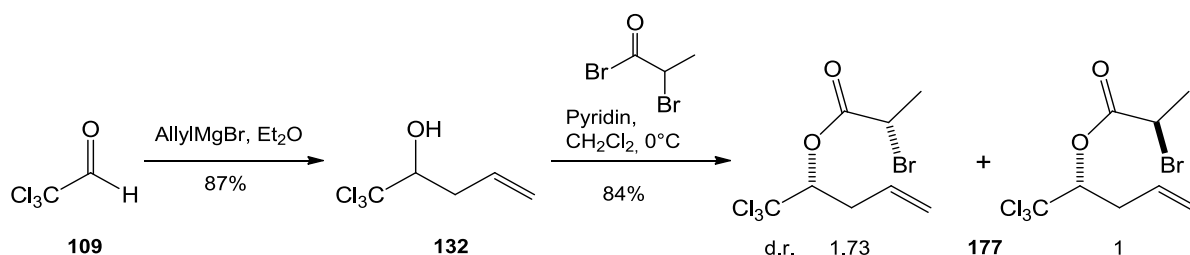


Abb. 61: Synthese des Esters **177**

Diese Selektivitätssteigerung bei niedrigeren Temperaturen ist weitgehend konsistent mit den zu erwartenden Ergebnissen aus der ARRHENIUS-Gleichung^[248], wobei angenommen werden kann, dass die Reaktion unter kinetischer Kontrolle steht, da sie sehr rasch abläuft und das Gleichgewicht vollständig auf der Seite der Produkte liegt. Die Aktivierungsenergie­differenz ΔE_A zwischen der Bildung des ($\alpha RS,2RS$)- und des ($\alpha RS,2SR$)-Diastereomers beträgt dabei nach ARRHENIUS etwa 1.7-1.9 kJ/mol, während quantenchemische Berechnungen durch GRUNENBERG (RM062X 6-311G(d,p)) für die Energiedifferenz der Produkte einen Wert von lediglich 0.79 kJ/mol ergeben, was ein weiteres Indiz für das Vorliegen von kinetischer Kontrolle darstellt.^[204]

Tabelle 4: Diastereoselektivität der Synthese von 177 in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen

äq COOH	T [°C]	d.r.	d.e.
2	0	1.73	27
5	0	2.08	35
10	0	2.07	35
5	-78	3.23	53
5 ^a	-78	2.31	40

a) Verwendung von DMAP statt Pyridin

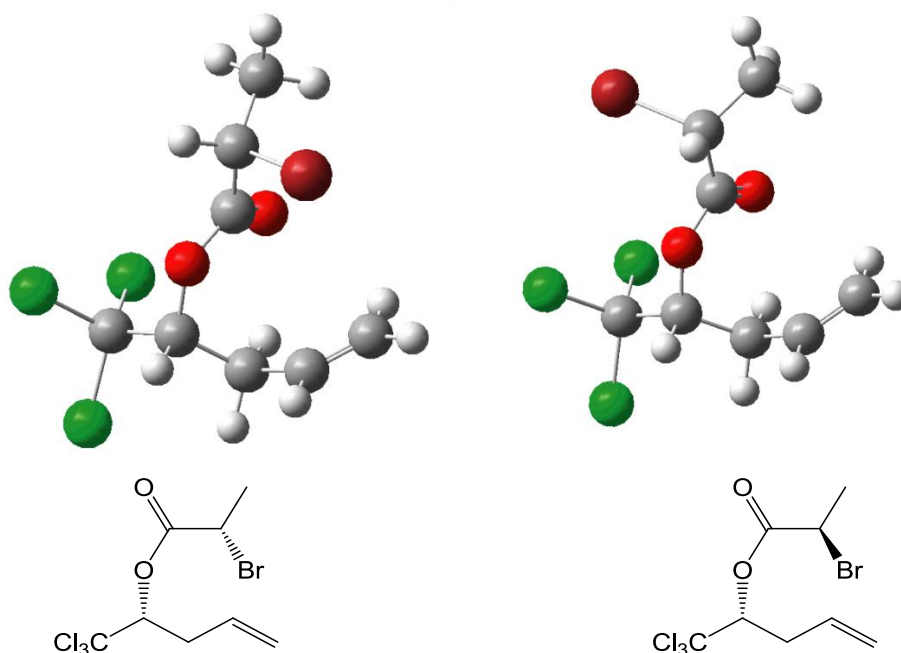


Abb. 62: Vorzugskonformationen der Diastereomere von 177 nach quantenchemischen Berechnungen

Die diastereoselektiv verlaufende Veresterungsreaktion zwischen chiralen Alkoholen und α -chiralen Carbonsäurederivaten ist bereits häufig zur kinetischen Racematspaltung eingesetzt worden.^[249] Dabei finden sich auch Beispiele, in denen α -Brompropionsäurederivate verwendet wurden.^[250,251] Eine systematische Analyse der Faktoren, die zur gegebenen Diastereoselektivität führen, ist bislang allerdings nicht durchgeführt worden.

Die Formulierung eines möglichen Übergangszustands wird neben der hohen konformativen Freiheit der Edukte dadurch erschwert, dass die Struktur der reaktiven Propionylspezies nicht bekannt ist. Während die bereits erwähnten Acylpyridiniumverbindung **180** definitiv eine Zwischenstufe darstellt, werden auch ladungsgetrennte Acylium-Ionen und Ketene als mögliche reaktive Spezies diskutiert.^[252] Dabei sind Acylium-Ionen aufgrund der geringen Polarität des Lösungsmittels Dichlormethan wenig wahrscheinlich, während das α -Brom- α -methylketen durchaus ein mögliches Intermediat ist, da die CH-Acidität am α -Kohlenstoff des 2-Brompropionylpyridiniumbromids (**179**) durch den elektronenziehenden Effekt des Bromsubstituenten erhöht ist.^[253] Tatsächlich wurden durch CAMPS und KOH Keten-Intermediate bei der Veresterung von α -Brompropionsäurederivaten postuliert, ohne dass diese jedoch nachgewiesen worden wären.^[250,251]

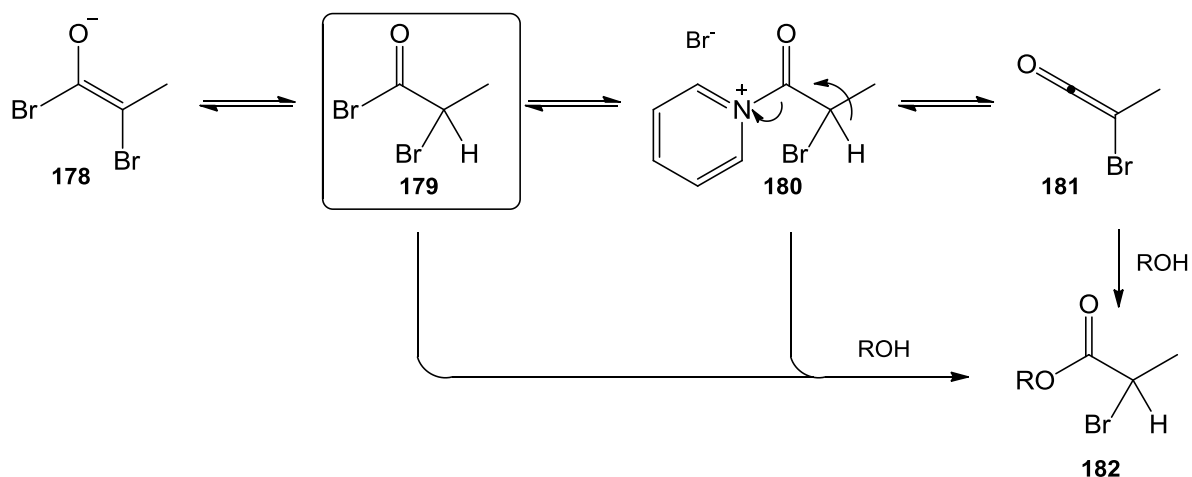


Abb. 63: Mögliche Intermediate der SCHOTTEN-BAUMANN-Veresterung^[252,254]

Das resultierende Gemisch aus ($\alpha RS, 2SR$)-und ($\alpha RS, 2RS$)-Diastereomer des Esters **177** kann durch säulenchromatographische Aufreinigung weitgehend voneinander getrennt werden, wobei das Vorzugsdiastereomer etwas polarer ist und daher später eluiert. Im Folgenden wurden die Diastereomergemische in verschiedenen Verhältnissen weiter umgesetzt.

Analog zur von JENNINGS vorgestellten Synthese schließt sich nun der oxidative Abbau der terminalen olefinischen Doppelbindung zum um eine Kohlenstoffeinheit verkürzten Aldehyd **176** an (Abb. 66). Diese Reaktion kann durch Dihydroxylierung der Bindung mit Kaliumosmat und anschließende oxidative Spaltung mit Natriumperiodat *in situ* durchgeführt werden (LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation).^[255] Im vorliegenden Fall verblieben aber auch nach der Aufarbeitung noch Spuren des intermediären Osmiumesters, welche das Rohprodukt dunkel färben. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts gestaltete sich schwierig, da der Aldehyd **176** instabil gegenüber den schwach sauren Bedingungen des Flash-Kieselgels ist. Dabei wurde anteilig der Trichlorcrotonaldehyd **184** erhalten (Abb. 64). Die Eliminierung erfolgt im Säuren vermutlich durch teilweise Protonierung des Carboxylatrests, wodurch dieser zu einer deutlich besseren Abgangsgruppe wird. Durch Deprotonierung an der Methylengruppe in α -Position zum Aldehyd wird ein energetisch günstiges α, β -ungesättigtes System analog zum Ester **170** erhalten. Die *E*-Konfiguration der olefinischen Doppelbindung konnte durch ^1H -NMR-Untersuchung bestätigt werden. Der Trichlorcrotonaldehyd **184** ist literaturbekannt, wurde bisher aber meist durch WITTIG-Reaktion von Chloral mit TRIPETTSCHEM Reagenz (2-Oxoethylidentriphenylphosphoran)^[256] dargestellt.^[257] Die saure Eliminierung einer funktionellen Gruppe in β -Position ist aber an den korrespondierenden β -Hydroxyalkylarylketonen durchgeführt worden.^[258] Hier erforderte die Eliminierung drastischere Bedingungen, nämlich den Einsatz von Schwefelsäure oder Phosphorpentoxid, da die Hydroxygruppe erstens eine schwächere Abgangsgruppe als die Carboxylatfunktion ist,^[259] und zweitens das Keton stärker stabilisiert und daher weniger α -acide ist.^[260]

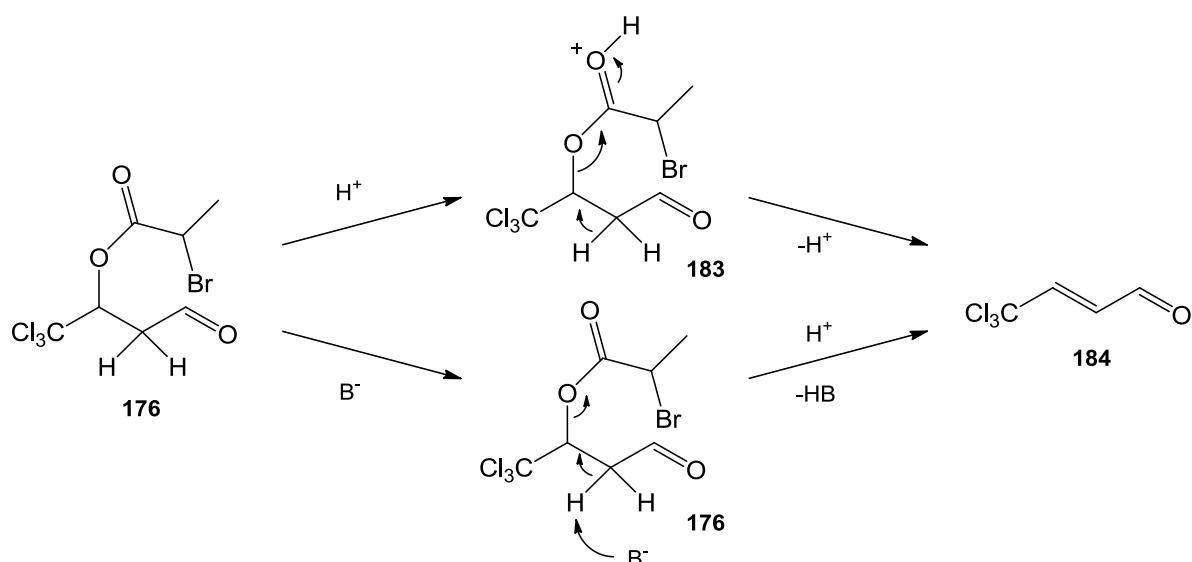


Abb. 64: Zersetzung des Esteraldehyds **176** unter sauren (oben) und basischen (unten) Bedingungen

Als geeignetere Alternative zur LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation erscheint die klassische Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung, da sich überschüssiges Ozon durch Einleiten von Spülgas entfernen lässt, und sich die entstehenden Nebenprodukte ohne säulenchromatographische Aufreinigung durch einfaches Anlegen eines Vakuums entfernen lassen sollten, wenn zur reduktiven Aufarbeitung Dimethylsulfid verwendet wird (Bildung von DMSO).^[261]

Der Ester **177** wurde in Dichlormethan unter Zusatz von Methanol (5:1 v/v, zur Vermeidung der Bildung von explosiven Tetroxanen) bei -78°C mit Ozon behandelt und nach Abschluss der Reaktion mit Dimethylsulfid gequenchet.^[262] Das DMSO ließ sich jedoch am Vakuum nicht vollständig entfernen. Da die Beeinflussung der abschließenden REFORMATSKY-Reaktion durch störende Verunreinigungen so weit wie möglich vermieden werden sollte, musste das Rohprodukt trotz seiner Empfindlichkeit durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Während das Rohprodukt den unerwünschten ungesättigten Aldehyd **184** typischerweise nur im einstelligen Prozentbereich enthielt, wurden bei der säulenchromatographischen Aufreinigung größere Mengen davon gebildet. Da die Eliminierung an Silicagel eine heterogen katalysierte Oberflächenreaktion ist und die Menge an reaktiven Zentren im Vergleich zur Menge an Rohprodukt gering ist, ist die Zersetzung nur abhängig von der Verweilzeit und der Menge an Kieselgel.^[263] Daher sollte die Aufreinigung möglichst zügig durchgeführt werden. In diesem Fall wurden Ausbeuten von bis zu 85% des Aldehyds **176** erhalten, während bei geringeren Durchflussraten die Ausbeute reproduzierbar auf etwa 50% zurückging.

Abschließend wurde der Aldehyd zunächst mit frisch hergestelltem RIEKE-Zink umgesetzt. Es sind allerdings nur wenige Synthesen von β -Hydroxyvalerolactonen mit Zink bekannt.^[225,264] Durch HEATHCOCK konnte das 4-Hydroxy-5,5-dimethylvalerolacton **186** synthetisiert werden,^[265] wobei vermutlich auch das Fehlen von aciden Protonen in α -Position zum Aldehyd für den Erfolg der Reaktion maßgeblich ist (Abb. 65).^[266] Im vorliegenden Fall kam es bei der Umsetzung von **176** weitgehend zur Bildung des ungesättigten Aldehyds **184**, wobei eine Deprotonierung in α -Position analog zur Bildung von Ester **170** angenommen werden kann. In geringen Mengen wird analog zum dichlorierten Ester **172** der dekonjugierte ungesättigte Aldehyd **187** detektiert, was auf einen vergleichbaren Abbaumechanismus schließen lässt. Auch die Umsetzung mit selbst hergestelltem oder kommerziell erhältlichem Zink-Kupfer-Paar ergab hauptsächlich Aldehyde **184** und **187**, während das gewünschte Produkt nicht gebildet wurde.^[267]

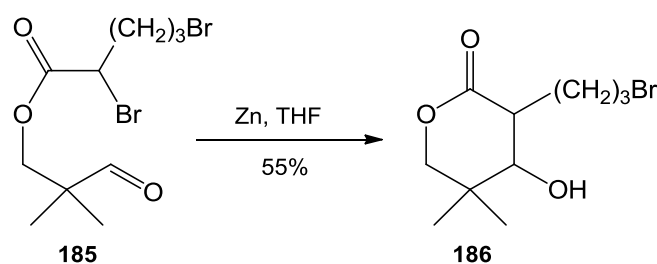


Abb. 65: Synthese des Valerolactons **186** durch HEATHCOCK

Neben Zink können auch andere Metalle wie Chrom, Scandium, Germanium, Indium, Cobalt, Rhodium und Zinn zur Generierung des Enolats eingesetzt werden.^[227] Für intramolekulare REFORMATSKY-Reaktionen wird allerdings bevorzugt Samariumdiiodid eingesetzt. Dieses Reagenz wurde Ende der 1970er Jahre durch KAGAN als potentes Einelektronen-Reduktionsmittel eingeführt.^[268-270] Es ist in THF löslich, wodurch es im Vergleich zu den kolloidalen oder makroskopischen Zinkteilchen der klassischen REFORMATSKY-Reaktion besonders reaktiv ist.^[271] Durch seine hohe Oxophilie und den vergleichsweise großen ionischen Radius kann Samarium gleichzeitig an das Esterenolat und an die als Akzeptor agierende Carbonylgruppe (hier den Aldehyd) koordinieren, und letztere somit LEWIS-sauer aktivieren.^[270,272] Das Enolat wird in einem zweistufigen Prozess generiert. Dabei überträgt zunächst ein Molekül Samariumdiiodid ein Elektron auf den α -Bromester, wobei dieser Bromid abspaltet. Es wird ein stabilisiertes Esterradikal generiert,

welches rasch von einem zweiten Molekül Samariumdiiodid zum Samariumenolat reduziert wird.^[273] Es sind bereits eine Reihe von β -Hydroxyvalerolactonen durch Cyclisierung mit Samariumdiiodid hergestellt worden.^[170,274–276] Samariumdiiodid kann im Labor durch Umsetzung von metallischem Samarium mit Diiodmethan als Lösung in THF hergestellt werden, wobei nach kurzer Zeit eine tiefblaue Verfärbung die Bildung dieser Verbindung anzeigt.^[269,274] Es ist aber auch kommerziell als 0.1M Lösung in THF erhältlich. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl selbst hergestelltes als auch gekauftes Samariumdiiodid verwendet, ohne dass Unterschiede in der Reaktivität festgestellt worden wären. Lagert man die Lösung aber längere Zeit, so tritt ein langsamer Abbau des Samariumdiiodids durch Oxidation zu Sm(III) auf. An der Luft wird Sm(II) dagegen innerhalb von Sekunden oxidiert.

Bei der Umsetzung von **176** mit mehreren Äquivalenten Samariumdiiodid in THF wurde schlussendlich das Hydroxylacton **46** als Hauptprodukt der Reaktion erhalten (Abb. 66). Dabei treten bevorzugt die Diastereomere auf, die eine 4,6-*trans*-Anordnung der Substituenten aufweisen. Dies steht in Übereinstimmung mit früheren Studien von MOLANDER, der diese asymmetrische Induktion durch die Geometrie des sechsgliedrigen Übergangszustands erklärt, der sich durch die chelatisierende Natur des Samariums ergibt.^[274] Die möglichen Übergangszustände sind in Abb. 67 dargestellt, wobei die sterisch anspruchsvolle Trichlormethylgruppe in den Übergangszuständen, die zu den 4,6-*trans*-Diastereomeren führen, äquatorial angeordnet ist, was energetisch günstig ist. In den Übergangszuständen, die zu den 4,6-*cis*-Diastereomeren führen, treten dagegen ungünstige 1,3-diaxiale Wechselwirkungen auf.

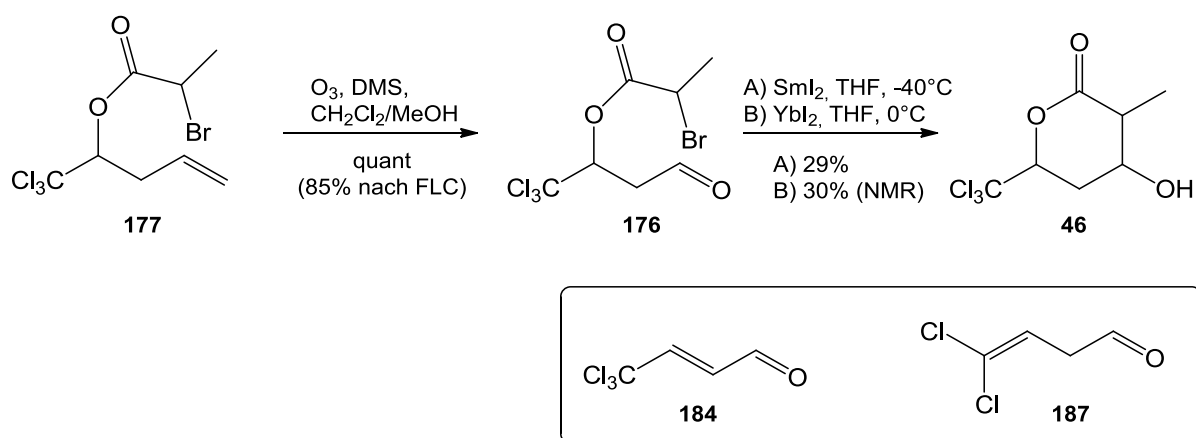


Abb. 66: Abschluss der Synthese des Hydroxylactons **46** sowie Nebenprodukte der REFORMATSKY-Reaktion

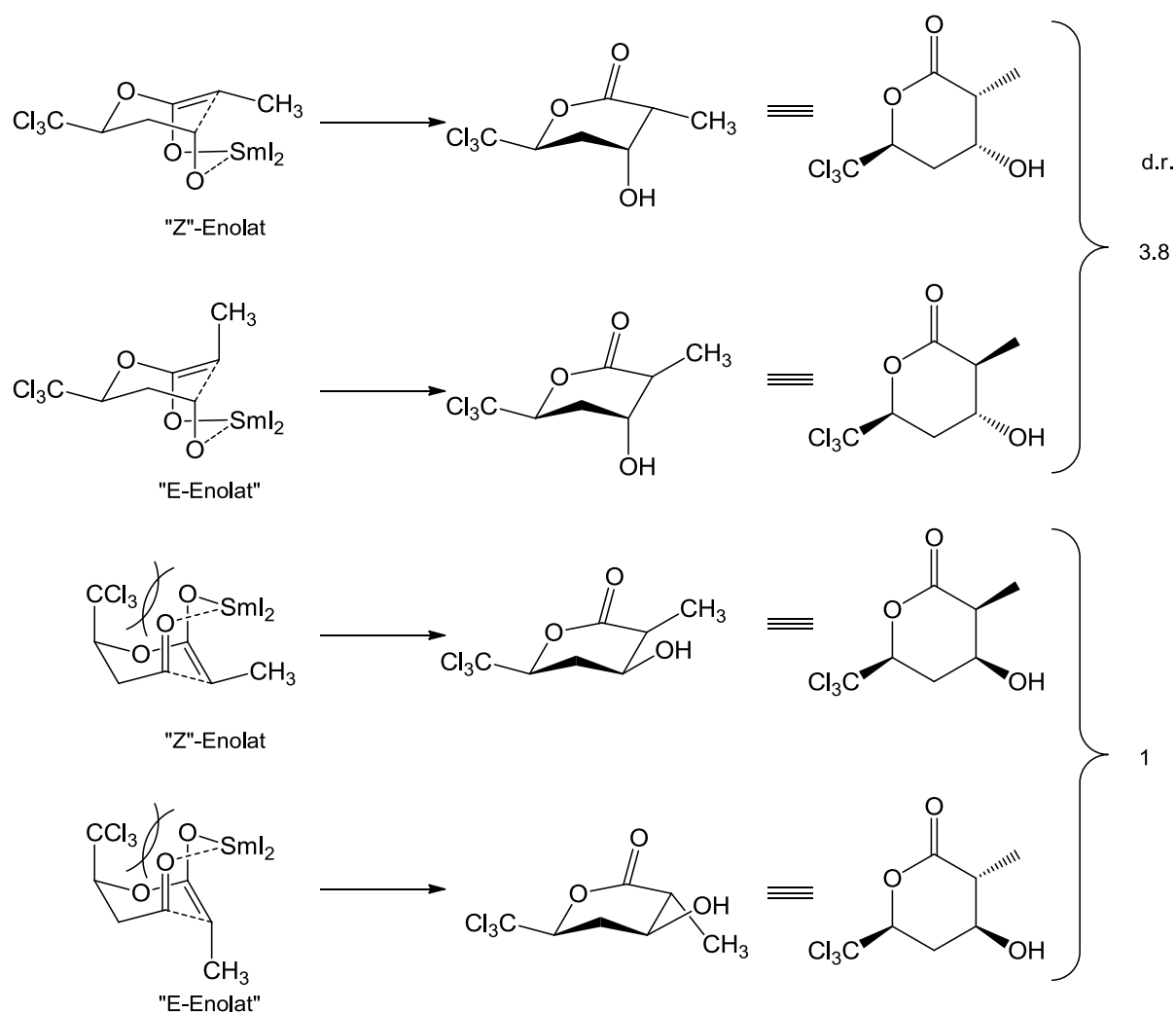


Abb. 67: Übergangszustände der MOLANDER-REFORMATSKY-Reaktion und die resultierenden Diastereomere von **46**

Das Ausmaß der Diastereoselektivität ist allerdings deutlich geringer als für die von MOLANDER eingesetzten Modellverbindungen. Während für **188** ein Diastereomerenverhältnis von $>200:1$ angegeben ist (Abb. 68), beträgt das Verhältnis der Summe beider 4,6-*trans* und beider 4,6-*cis* Diastereomere zueinander im vorliegenden Fall typischerweise 3.8:1, wenn die Reaktion bei -40°C durchgeführt wird. Der störende Einfluss ist hier vermutlich bei der zusätzlichen Methylgruppe an C3 zu suchen.

Neben dem Einfluss auf die asymmetrische Induktion zwischen C6 und C4 sorgt dieses zusätzliche Chiralitätszentrum für die Ausbildung eines weiteren Satzes von Diastereomeren, mit 3,4-*cis* bzw. 3,4-*trans*-Konfiguration. Die Diastereoselektivität der Reaktion steigt dabei bei abnehmender Temperatur erwartungsgemäß etwas an. Wichtiger für die Selektivität in Bezug auf die Konfiguration an C3 scheint jedoch die Konfiguration des Edukts **176** zu sein. Wurde ein großer Überschuss des ($\alpha RS,2SR$)-

Diastereomers des Edukts eingesetzt (d.r. 10.7:1), so ließ sich die Diastereoselektivität der Bildung des 3,4-*cis*-disubstituierten Isomers auf bis zu 3.57:1 steigern. Wurde ein nahezu äquimolares Gemisch von ($\alpha RS,2SR$)- und ($\alpha RS,2RS$)-**176** verwendet (d.r. 1.1:1), so sank auch die Diastereoselektivität auf nahezu null ab (d.r. 3,4-*cis*/3,4-*trans* 1.1:1). Diese Beobachtung deutet auf einen Chiralitätstransfer zwischen Edukt und Produkt hin, was bemerkenswert ist, da die Reaktion wie bereits diskutiert über eine radikalische Zwischenstufe abläuft, in der der Kohlenstoff in α -Position zur Carboxylgruppe sp^2 -hybridisiert ist. Bei intramolekularen REFORMATSKY-Reaktionen treten häufiger geringe Diastereomerenüberschüsse auf, zum Beispiel bei der Darstellung von Macrolid **190** (d.r. 2.33:1) durch INANAGA^[277] oder dem substituierten Valerolacton **189** (d.r. 1.8:1) durch MOLANDER,^[274] wobei die Edukte nicht stereoselektiv hergestellt wurden und daher keine Aussagen über einen möglichen Chiralitätstransfer gemacht werden können. Im Gegensatz dazu kommt es der intermolekularen REFORMATSKY-Reaktion von α -Brompropionsäureethylester mit Samariumdiiodid und Cyclohexanon nach KAGAN zu einem vollständigen Verlust der Stereoinformation.^[269]

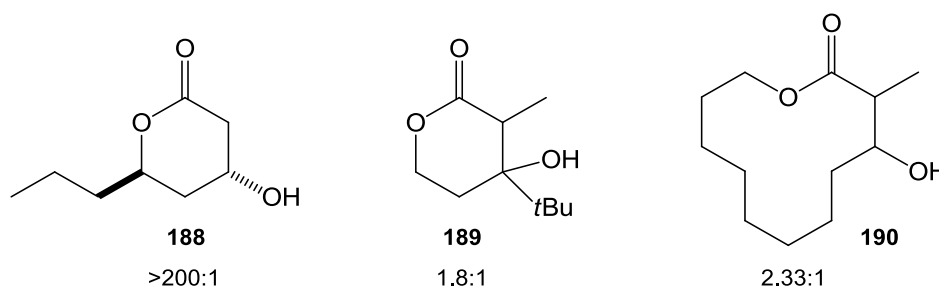


Abb. 68: Diastereoselektive REFORMATSKY-Reaktionen von MOLANDER (**188/189**) und INAGA (**190**)

Nach dem in Abb. 67 gezeigten sesselförmigen Übergangszustand würde sich das 3,4-*cis*-Diastereomer aus dem *Z*-Enolat entwickeln, während das 3,4-*trans*-Diastereomer aus dem *E*-Enolat entsteht. Die Struktur von Samarium-Enolaten ist bislang jedoch nur wenig untersucht worden, so dass dieser Erklärungsansatz nicht verifiziert werden konnte.^[272]

Neben der Variation des Diastereomerenverhältnisses des Edukts wurde auch versucht, die Ausbeute der Reaktion zu optimieren. Da sie über eine radikalische Zwischenstufe verläuft, ist es nötig, unstabilisiertes und nach Möglichkeit frisch destilliertes Lösungsmittel zu verwenden. Das Hydroxylacton **46** ist zwar das Hauptprodukt der Reaktion, die Ausbeute konnte jedoch nicht auf mehr als 29%

gesteigert werden. Zur Bildung des Samariumenolats sind wie bereits diskutiert zwei Äquivalente Samariumdiiodid nötig, jedoch waren in der Praxis nach der Zugabe dieser Menge noch größere Mengen Edukt vorhanden. Erst bei der Zugabe von etwa drei Äquivalenten trat vollständiger Umsatz ein, was für das Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen spricht. Das Rohprodukt ist oft tiefbraun gefärbt, da es freies Iod enthält. In einem typischen Versuch reduzierte sich die Masse des Rohprodukts nach Waschen mit Natriumthiosulfat auf 45% des Ausgangswerts, was in etwa der Bildung von $\frac{1}{2}$ Äquivalent I_2 entspräche (0.55). Auch das zurückbleibende Rohprodukt enthielt nur 46% Produkt und 1.5% des ungesättigten Aldehyds **184**. Der Rest scheint sich aus einem Gemisch unspezifischer Zersetzungsprodukten zusammenzusetzen, da im 1H -NMR insbesondere zwischen 0.8 und 1.3 ppm sowie zwischen 1.8 und 2.9 ppm eine Häufung von Peaks auftritt, die ohne aufzulösen ineinander übergehen. Im ^{13}C -NMR treten dagegen keine zusätzlichen Peaks auf. Vermutlich sind die Einzelintensitäten zu gering, um sie gegenüber dem Untergrund abzugrenzen.

Der Grund für die geringe Ausbeute wurde zunächst in einer Konkurrenzreaktion gesucht, in der das Samariumdiiodid die Trichlormethylgruppe des Edukts **176** reduziert. Die genauen Redoxpotentiale der jeweiligen funktionellen Gruppen sind von vielen Faktoren abhängig, Literaturwerte sollten jedoch eine grobe Abschätzung ermöglichen. Für 2-Brompropionsäureethylester findet sich ein Halbwellenpotential von -0.85V in DMF gegen die Standardkalomelektrode,^[278] wobei dieser Wert in THF aufgrund der niedrigeren Donorzahl dieses Solvens etwas weniger negativ ausfallen sollte.^[279] Für trichlormethylierte Verbindungen werden Werte zwischen -0.88V in wässriger Pufferlösung bei pH 1.94^[280] und -1.7 V in Methanol/LiCl (jeweils gegen die Standardkalomelektrode)^[239] gefunden. Samarium hat ein Standardpotential von -1.55V in Wasser ($Sm^{3+} \rightarrow Sm^{2+}$, -1.80V gegen die SCE), welches sich aber in THF auf -0.98V gegen die SCE reduziert.^[281] Aufgrund der sich überschneidenden Potentialbereiche wurden Selektivitätsprobleme erwartet. Tatsächlich verringerte sich die Ausbeute der Reaktion noch weiter, als das Reduktionspotential von Samariumdiiodid durch Zugabe von 4 Äquivalenten HMPA erhöht wurde, eine Maßnahme, die normalerweise zur Verbesserung von Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute führt.^[282]

Daher wurde im Folgenden auf Ytterbiumdiiodid ausgewichen, welches ein niedrigeres Standardpotential besitzt (-1.15V in Wasser gegen die Normalwasserstoff-

elektrode, -1.02V in THF gegen die Ag/AgNO₃-Elektrode).^[283,284] Dieses Reagenz wurde wie SmI₂ durch KAGAN eingeführt, hat bislang aber nur wenig Verwendung gefunden.^[268,269] Es wurde allerdings erfolgreich zur Reduktion von Ketonen, Iminen, ungesättigten Estern und Halogeniden sowie zur Pinacol-Kupplung von Carbonylverbindungen eingesetzt.^[284]

Ytterbiumdiiodid wurde wie von KAGAN beschrieben durch Umsetzung des Metalls mit Diiodmethan in THF hergestellt.^[269] Die resultierende Lösung ist weniger intensiv gefärbt als im Fall des Samariumdiiodids und hat eine gelb-grünliche Farbe. Die Löslichkeit von YbI₂ in THF ist geringer als die von SmI₂, so dass die maximal erreichbare Konzentration bei 0.04M-0.065M liegt.^[269,285] Bei Oxidation verfärbt sich die Lösung rotbraun, der Umschlagspunkt ist jedoch nur schlecht zu erkennen, so dass die Konzentration der Lösung nicht titrimetrisch bestimmt werden konnte. Eine mögliche Alternative ist die Umsetzung mit 2-Heptanon und anschließende Bestimmung der Menge des resultierenden Heptanols per Gaschromatographie nach HILMERSSON,^[285] wobei jedoch sehr niedrige Werte für die Konzentrationen erhalten wurden. Es wurde daher dazu übergegangen, die Reaktion bei weitestgehender Umsetzung des Diiodmethans abubrechen. Anschließend wurde der Aldehyd **176** so lange mit der resultierenden YbI₂-Lösung versetzt, bis auch hier per Gaschromatographie kaum noch Edukt zu detektieren war. Tatsächlich wurde auch hier das gewünschte Lacton **46** erhalten, was den ersten dokumentierten Fall einer REFORMATSKY-Reaktion mit Ytterbiumdiiodid darstellt. Es trat jedoch keine signifikante Verbesserung der Ausbeute auf, und der Umsatz erwies sich trotz GC-Kontrolle als nicht vollständig. Zudem sank die Diastereoselektivität der Reaktion in Bezug auf die Konfiguration an C3 auf nahezu null ab. In einigen Fällen wurde sogar mehr 2,3-*trans*- als 2,3-*cis* Diastereomer gebildet. Ytterbium(III) hat zudem ein dreimal stärkeres paramagnetisches Moment als Samarium(III), was die Aufnahme von Rohprodukts-NMR-Spektren erschwert.^[286]

Am wahrscheinlichsten erscheint also für die Umsetzung mit Samarium- oder Ytterbiumdiiodid nicht eine Konkurrenz zwischen dem Angriff des Reduktionsmittels an Trichlormethyl- und Bromestergruppe, sondern erneut eine Konkurrenzreaktion zwischen dem Angriff des Enolats am Carbonylkohlenstoff des Aldehyds und der Deprotonierung in α -Position zur Carbonylgruppe, wie bereits für den Ester **166** diskutiert. Dass überhaupt Hydroxylacton **46** erhalten wurde, könnte somit daran liegen, dass Samariumenolate als wenig basisch gelten.^[272] Der resultierende Aldehyd

184 sollte sehr leicht an der Trichlormethylgruppe zum Radikal reduziert werden. Sieht man vom dekonjugierten Aldehyd **187** ab, werden jedoch keine spezifischen Folgeabbauprodukte gefunden.

Zur Aufklärung der relativen Konfiguration der Diastereomere des Esters **177** und als Schritt zur enantioselektiven Synthese des Hydroxylactons **46** war es nötig, den Homoallylalkohol **132** in enantiomerenreiner Form zu synthetisieren. Durch ROMO wurde bereits eine stereoselektive Synthese des um eine Methyleninheit kürzeren, TES-geschützten Hydroxyaldehyds **192** beschrieben.^[106] Aus diesem sollte sich der Alkohol **132** durch eine Methylenierungsreaktion erzeugen lassen. Die Synthese wurde im Rahmen dieser Arbeit nachvollzogen. Dazu wurde das (*R*)-Enantiomer des β -Hydroxyethylesters **117**, welches wie in Kap. 3.2 beschrieben aus dem (*R*)-Enantiomer des chiralen WYNBERG-Lactons **116** hergestellt wurde, mit TESCl baseninduziert in 90% Ausbeute zum TES-Ether **191** umgesetzt (Abb. 69).^[166] Daran schließt sich eine Reduktion der Esterfunktion an. Durch Verwendung eines Äquivalents Diisobutylaluminiumhydrid kann die Reduktion auf der Stufe des Aldehyds abgebrochen werden, wenn bei tiefen Temperaturen (-78°C) gearbeitet wird.^[287] Im vorliegenden Fall konnte der Aldehyd **192** in 85% Ausbeute isoliert werden. Eine anschließende Methylen-WITTIG-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid nach MORI, bei der das aktive Ylid durch Deprotonierung des Wittig-Salzes mit *n*-BuLi gewonnen wurde, war nicht erfolgreich.^[288] Es ließen sich nur geringe Mengen Produkt nachweisen, während das Edukt weitgehend unverändert vorlag. Auch die Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat als Deprotonierungsreagenz für das WITTIG-Salz führte nicht zum gewünschten Ergebnis.^[289] Die Lösung verfärbte sich bei 0°C innerhalb von 5 Minuten rotbraun, wonach per Gaschromatographie weder Edukt noch Produkt nachzuweisen waren, sondern lediglich unspezifische Zersetzungsprodukte wie TESOH. Das Rohprodukt wies denselben Geruch wie das Nebenprodukt bei der Aldol-Reaktion mit dem WEILER-Dianion (Kap. 3.2) auf. Es kann darauf geschlossen werden, dass Reste von KO*t*Bu als sehr starke Base für die Zersetzungsreaktion verantwortlich ist. Es ist also ein aktiveres, aber zugleich wenig basisches Methylenierungsreagenz notwendig. Die Wahl fiel dabei auf das TEBBE-Reagenz, ein durch Koordination an Titanocendichlorid und Trimethylaluminium stabilisiertes SCHROCK-Carben.^[290] Der Aldehyd **192** wurde mit TEBBE-Reagenz versetzt, bis per Gaschromatographie weitgehender Umsatz festgestellt wurde.^[291] Trotzdem wurde nach

säulenchromatographischer Aufreinigung das Produkt in nur 51% Ausbeute erhalten. Durch anschließende Entschützung mit gepuffertem Tetrabutylammoniumfluorid konnte der enantiomerenreine (*R*)-Homoallylalkohol **132** in 65% Ausbeute erhalten werden.^[292] Eine säulenchromatographische Aufreinigung reduzierte die Ausbeute auf 43%. Da weitgehend enantiomerenreines α -Brompropionat kommerziell nur als freie Säure **194** erhältlich ist, und bei der Synthese des Säurebromids eine Isomerisierung befürchtet wurde, musste die im vorliegenden Fall der SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion unterlegene STEGLICH-Veresterung angewandt werden. Bei der Umsetzung von (*R*)-**43** mit (*S*)- α -Brompropionsäure (**194**) und EDC Hydrochlorid/DMAP konnte der diastereomerenreine ($\alpha S,2R$)-Ester **177** in 45% Ausbeute erhalten und somit ($\alpha RS,2SR$)-**177** als das bevorzugte Diastereomer bei der Umsetzung des racemischen Alkohols mit racemischem Brompropionsäurebromid identifiziert werden.^[221]

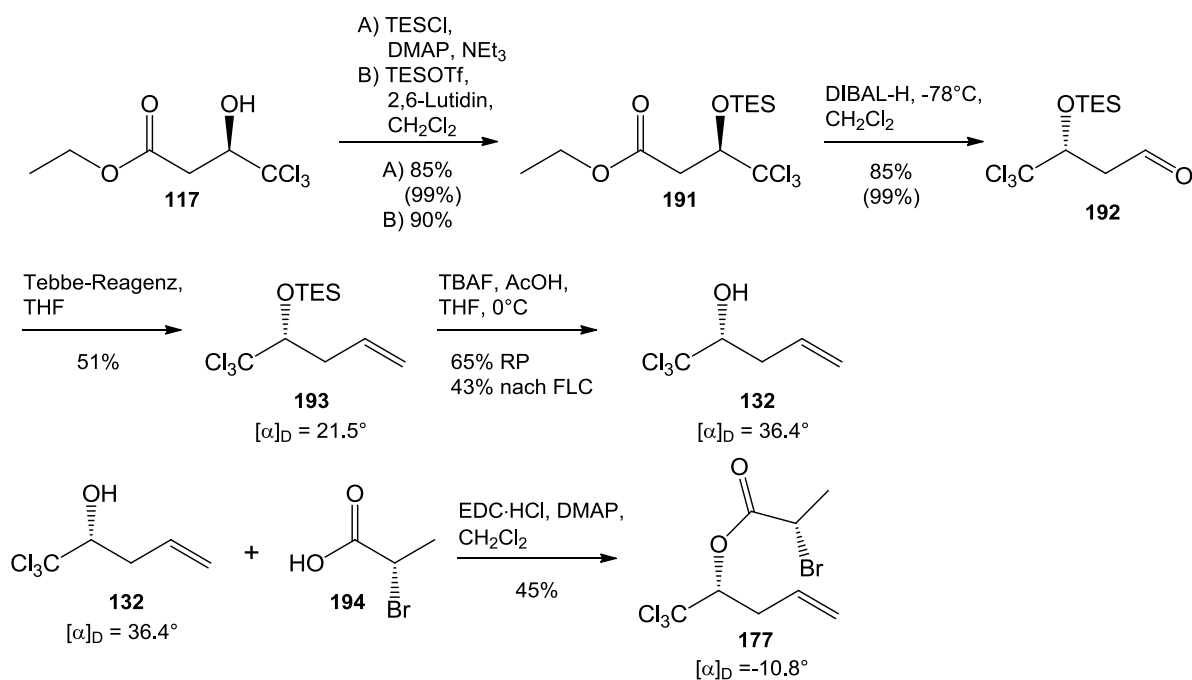


Abb. 69: Synthese des diastereomerenreinen ($\alpha S,2R$)-Esters **177**, Schritt 1-3 nach ROMO^[106] (Literaturausbeuten in Klammern)

3.2.7 Reaktionen des Hydroxylactons **46**

Das β -Hydroxy- δ -valerolacton-Motiv ist ein wichtiger struktureller Bestandteil in einer Reihe von Naturstoffen, insbesondere aus der Klasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren).^[264] Dazu gehören unter anderem das Lovastatin aus *Aspergillus terreus* und *Monascus ruber*, und das Compactin aus *Penicillium citrinum*.^[293] Aber auch als Intermediat zur Totalsynthese von Naturstoffen spielt es eine wichtige Rolle. So kann beispielsweise die Carboxylgruppe reduziert und zum Acetal umgesetzt werden, wie in der Synthese von Salicylihalamid A^[294] (I, Abb. 70), oder zum acetylierten Lactol, wie in den Synthesen von Diospongin B (II) und Premisakinolid A.^[170,196] Die Hydroxygruppe kann alkyliert werden, wie in den Synthesen von Premisakinolid A und Dinemason C (III)^[295], muss aber oft auch intermediär geschützt werden. Silylether sind dabei oft die Schutzgruppe der Wahl, wie in den Synthesen von Lasonolid A (IV) und Tetrahydrolipstatin.^[296,297]

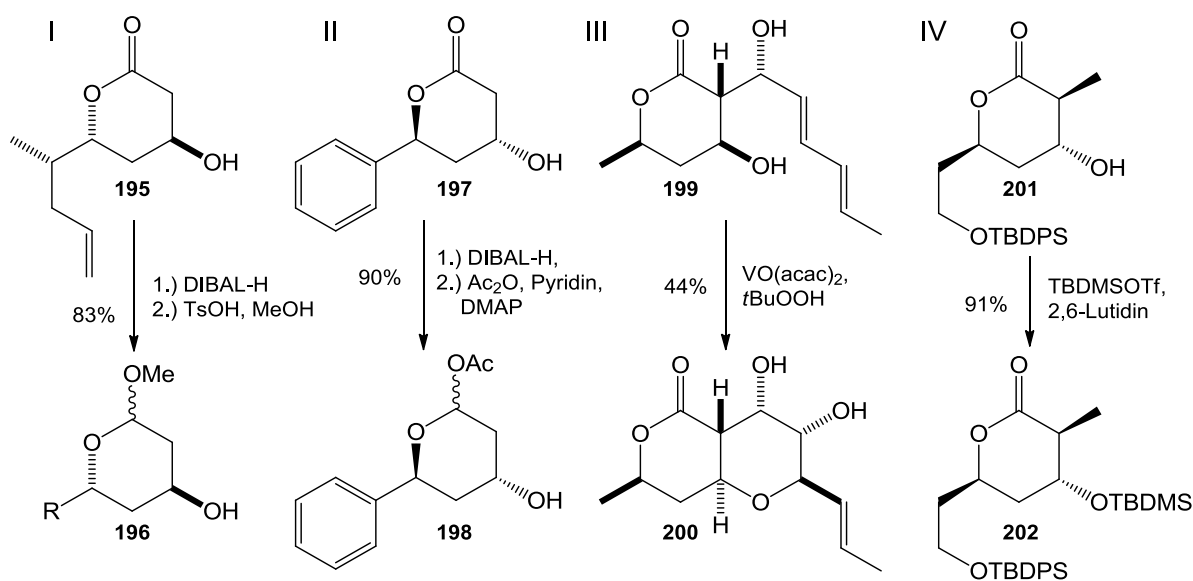


Abb. 70: Umsetzungen anderer β -Hydroxy- δ -valerolactone in den Synthesen von Salicylihalamid A^[294] (I), Diospongin B^[170] (II), Dinemason C^[295] (III), Lasonolid A^[296] (IV)

Es wurde daher der Versuch unternommen, auch das Hydroxylacton **46** als Silylether zu schützen. Die Reaktion mit 1.5 Äquivalenten TBDMS-Triflat unter Zusatz von 2,6-Lutidin nach SHISHIDO ergab nur unvollständige Umsetzung des Edukts zum TBDMS-geschützten Produkt **203** (Abb. 71).^[296] Per Gaschromatographie lassen sich jedoch alle vier Diastereomere des Produkts auftrennen, so dass gezeigt werden konnte, dass alle Edukt-Diastereomere zumindest zu einem gewissen Grad reaktiv

sind. Die Analyse des zurückgewonnenen Edukts per NMR zeigt fast ausschließlich die 4,6-*trans*-konfigurierten Diastereomere des Hydroxylactons. Diese sind also weniger reaktiv, was sich dadurch erklären lässt, dass bei ihnen die Hydroxygruppe axial orientiert ist, so dass es zu ungünstigen diaxialen Wechselwirkungen kommt, die den Eintritt der sterisch relativ anspruchsvollen TBDMS-Gruppe verhindern. Die 4,6-*cis*-konfigurierten Diastereomere reagieren dagegen fast vollständig ab. Die Analyse des aufgereinigten Produkts zeigt dennoch derivatisiertes Diastereomer 3,4-*trans*-4,6-*trans* als Hauptprodukt, da es im Edukt in entsprechend großem Überschuss gegenüber den 4,6-*cis*-Diastereomeren vorlag. Das Haupt-Diastereomer des Edukts wird allerdings nur in geringer Menge als derivatisiertes Produkt gefunden, da sich hier zusätzlich zu den erwähnten diaxialen Wechselwirkungen die 3,4-*cis*-Konfiguration von Methyl- und Hydroxygruppe als weiterer sterisch ungünstiger Faktor erweist. Als Alternative bietet sich der Einsatz der Triethylsilylschutzgruppe an, wie in der Totalsynthese von Diospongin A und B beschrieben.^[170]

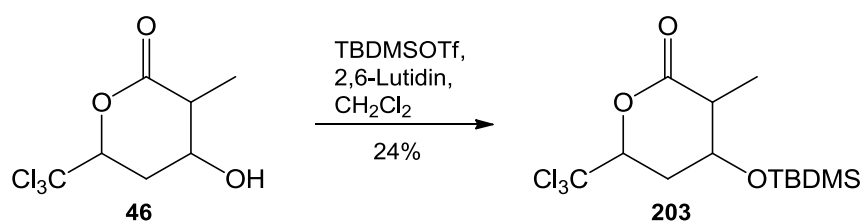


Abb. 71: Schützung des Hydroxylactons **46**

Das Ketolacton **93** kann durch Oxidation aus dem Hydroxylacton **46** erhalten werden. Diese Reaktion ist für C3-unsubstituierte β -Hydroxy- δ -valerolactone mit anderen Substituenten als Trichlormethyl an C6 bereits häufig beschrieben worden. Mögliche Oxidationsmittel sind u.a. Trifluoressigsäureanhydrid/DMSO (OMURA-SHARMA-SWERN-Oxidation),^[160,298] Pyridiniumchlorochromat^[171] und DESS-MARTIN-Periodinan.^[299] Im vorliegenden Fall des Hydroxylactons **46** führte jedoch weder die angegebene Umsetzung mit DESS-MARTIN-Periodinan noch eine PDC-Oxidation^[300] zum Erfolg. Auch eine SWERN-Oxidation lieferte keinen Umsatz des Edukts.^[301] Diese Reaktionen wurden mit einer Probe des Hydroxylactons **46** durchgeführt, welche hauptsächlich die 4,6-*anti*-Diastereomere mit axialer Hydroxygruppe enthält. Nach ALBRIGHT und GOLDMAN ist gerade aktiviertes Dimethylsulfoxid (dort DMSO/DCC,

PFITZNER-MOFFATT-Oxidation) für die Oxidation von axialen Hydroxygruppen weniger geeignet.^[302]

Ein weiteres Reagenz zur Oxidation von β -Hydroxy- δ -valerolactonen ist Chromsäure, das JONES-Reagenz. Beispiele dafür sind die Synthese des Tetrahydrolipstatins^[303] und Studien an substituierten Tetrahydropyranen.^[304] Die Oxidationskraft des JONES-Reagenz ist abhängig von der Konzentration der zugesetzten Schwefelsäure, welche sich typischerweise zwischen etwa 13 und 29 vol-% bewegt (2.4M bis 5.3M).^[305] Ein Zuviel an Säure erhöht aber auch die Gefahr von Zersetzungsreaktionen an säureempfindlichen Molekülen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Hydroxylacton **46** nach einer Vorschrift von EISENBRAUN in Aceton gelöst und mit 2 Äquivalenten einer Lösung von Chromtrioxid in 5.9M Schwefelsäure behandelt (32 vol-%).^[306] Dabei wurde das Ketolacton **93** als weißer Feststoff erhalten. Während es bereits durch NAGRODZKA als Nebenprodukt in 14% Ausbeute bei der Decarboxylierung des Ketoesters **90** mit Trifluoressigsäure in refluxierendem Dichlormethan erhalten wurde, ermöglicht der vorliegende Reaktionsweg erstmals die reproduzierbare Isolierung als Hauptprodukt der Reaktion, auch wenn die Ausbeute von nur 26% noch deutlichen Spielraum für Verbesserungen lässt.^[91]

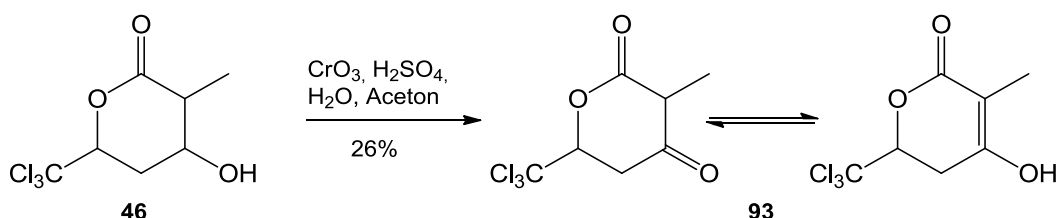


Abb. 72: Umsetzung des Hydroxylactons **46** zum Ketolacton **93** per JONES-Oxidation

Es zeigt sich dabei, dass das Ketolacton in sauerstoffhaltigen Lösungsmitteln, die zur Ausbildung von starken intermolekularen Sauerstoff-Donor-Bindungen fähig sind, gut löslich ist, während es sich in chlorierten und unpolaren Lösungsmitteln nur schlecht löst. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass das Lacton in Methanol- d_4 vollständig in Enolform vorliegt, während in CDCl_3 die Ketoform bevorzugt ist.^[91] Dieser Befund wird durch frühere Untersuchungen von BRANDÄNGE an strukturverwandten Sechsringlactonen mit β -Ketofunktion (**204**, **205**) gestützt.^[307] Ein Gemisch von Keto- und Enolform, wie es von CHAN für das 6,6-Dimethyl-4-Oxovalerolacton (**206**) in einer Mischung aus CDCl_3 und Aceton- d_6 gefunden wurde,

konnte in einer Mischung aus CDCl_3 und Methanol- d_4 nicht festgestellt werden.^[308] Stattdessen liegt das Lacton **93** bereits in einer 8:1-Mischung aus CDCl_3 und Methanol- d_4 ausschließlich in der Enolform vor. Es scheint also ausreichend zu sein, dass mindestens ein Solvensmolekül an das hydroxylische Proton des Enols koordiniert, um das Molekül in der Enolform zu stabilisieren.

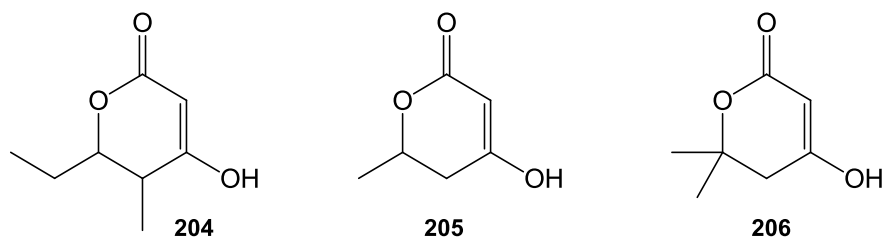


Abb. 73: Enol-Tautomere von Ketolactonen 204, 205, 206 in polaren Lösungsmitteln

3.3 Darstellung höhersubstituierter Hydroxylactone

Im Folgenden wurde untersucht, ob es durch die Anwendung der bisher behandelten Synthesemethoden möglich ist, zum Hydroxylacton **46** strukturanaloge Lactone zu synthetisieren, die terminal ungesättigte Alkenylgruppen an C3 und C4 besitzen. Dadurch sollte es möglich sein, den Cyclohexanring des Bicyclus durch anschließende Ringschlussmetathese zu erhalten. Die offensichtliche Position für eine Doppelbindung befindet sich dabei zwischen C7 und C8 des Isocoumarin-Gerüsts, was die formale Einführung einer Vinylgruppe an C3 und einer Butenylgruppe an C4 des Lactons **46** und dessen damit verbundene Umsetzung zum dialkenylierten Derivat **208** erfordert.

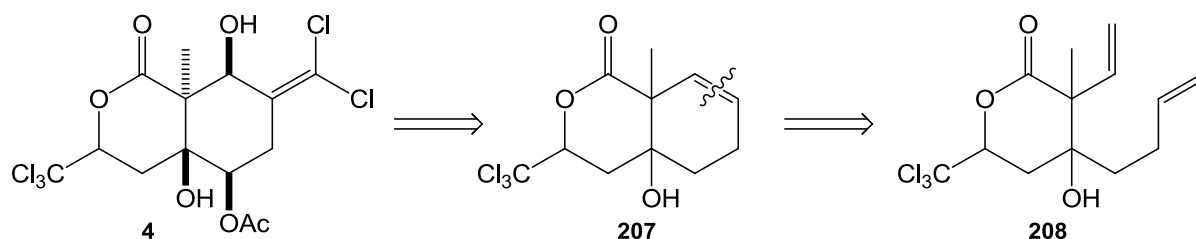


Abb. 74: Retrosynthese von Sigillin (**4**) aus dem dialkenylierten Hydroxyvalerolacton **208**

3.3.1 Darstellung des β -Butenylvalerolactons **209**

Es wurde zunächst versucht, die Butenylgruppe an C4 zu installieren. Dazu wurde ein Syntheseweg gewählt, dessen Schlüsselschritt analog zur Synthese des Hydroxylactons **46** eine REFORMATSKY-Reaktion ist. Daher war es zunächst nötig, das β -Hydroxyketon **211** herzustellen, welches anschließend zum Ester **210**, dem Edukt der REFORMATSKY-Reaktion, umgesetzt werden kann.

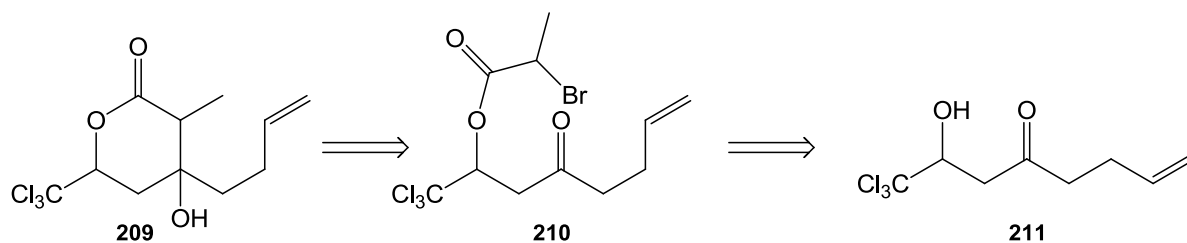


Abb. 75: Retrosynthetische Vorüberlegungen zur Synthese des Lactons **209**

Während es möglich ist, das Keton **211** durch Substitution der Abgangsgruppe eines Carbonsäurederivates (z.B. Säurechlorid, Amid oder S-Alkyl-Thioester) mit einem geeigneten Organometallreagenz herzustellen, kann es hierbei leicht zu Mehrfachadditionen des Organometallreagenzes kommen.^[309] Daher wurde auf eine zweistufige Umsetzung eines korrespondierenden Aldehyds mit But-3-enylmagnesiumbromid und anschließende Reoxidation zum Keton zurückgegriffen. Dazu könnte zwar der in Kap. 3.2.6 verwendete triethylsilylgeschützte Hydroxyaldehyd **192** als enantiomerenreines Edukt eingesetzt werden, aber da die absolute Konfiguration des Edukts für die Bestimmung der Eignung dieses Synthesewegs zunächst nur eine untergeordnete Rolle spielt, wurde stattdessen der TBDMS-geschützte, racemische Hydroxyaldehyd **213** synthetisiert. Er wurde aus dem bereits in Kap. 3.2.6 beschriebenen Homoallylalkohol **132** hergestellt, indem zunächst die Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt wurde. Dazu wurden TBDMSCl und Imidazol in DMF eingesetzt.^[310] Die Ausbeute an geschütztem Homoallylalkohol **212** betrug nur 55%, wobei als Nebenprodukt in größeren Mengen schlecht abtrennbares Disiloxan gebildet wurde. Mögliche alternative Reaktionsbedingungen zur Schützung einer Hydroxyfunktion in unmittelbarer Nähe zur Trichlormethylgruppe mit TBDMSCl bestünden in der Verwendung von Natriumhydrid nach NICOLAOU,^[311] oder der Verwendung von Pyridin und Silbernitrat in DMF nach DIAS.^[312] Wie die Erfahrung mit Hydroxyester **191** und dem in Kap. 3.3.3 beschriebenen Hydroxyester **283** gezeigt haben, könnte durch den Einsatz der Triethylsilyl-Schutzgruppe ebenfalls eine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden. Der ungesättigte Alkohol **212** wurde nun durch Ozonolyse in Dichlormethan/Methanol (5:1) und abschließende reduktive Aufarbeitung mit Dimethylsulfid zum Aldehyd **213** umgesetzt.^[261] Diese Reaktion verläuft quantitativ (GC), bei säulenchromatographischer Aufreinigung reduzierte sich die Ausbeute jedoch auf 80%. Daher wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde zunächst das benötigte GRIGNARD-Reagenz aus 4-Brom-1-buten und Magnesium in Diethylether hergestellt,^[313] und dann eine Lösung des Aldehyds **213** in Diethylether zugesetzt. Die Ausbeute an Alkohol **214** betrug 41% über 2 Stufen, beziehungsweise 51% für die zweite Stufe, wenn das aufgereinigte Edukt verwendet wurde. Im Folgenden wurde der Alkohol durch SWERN-Oxidation in 87% Ausbeute zum Keton **215** reoxidiert.^[301] Um das Hydroxyketon **211** zu erhalten, musste nun die TBDMS-Schutzgruppe entfernt werden. Dazu wurde wie bereits bei der Synthese des (*R*)-

Homoallylkohols **132** erneut mit Essigsäure gepuffertes Tetrabutylammoniumfluorid eingesetzt, um eine Eliminierung der Hydroxygruppe zum α,β -ungesättigten Keton zu vermeiden.^[292,314] Das Hydroxyketon konnte somit in 75% Ausbeute erhalten werden.

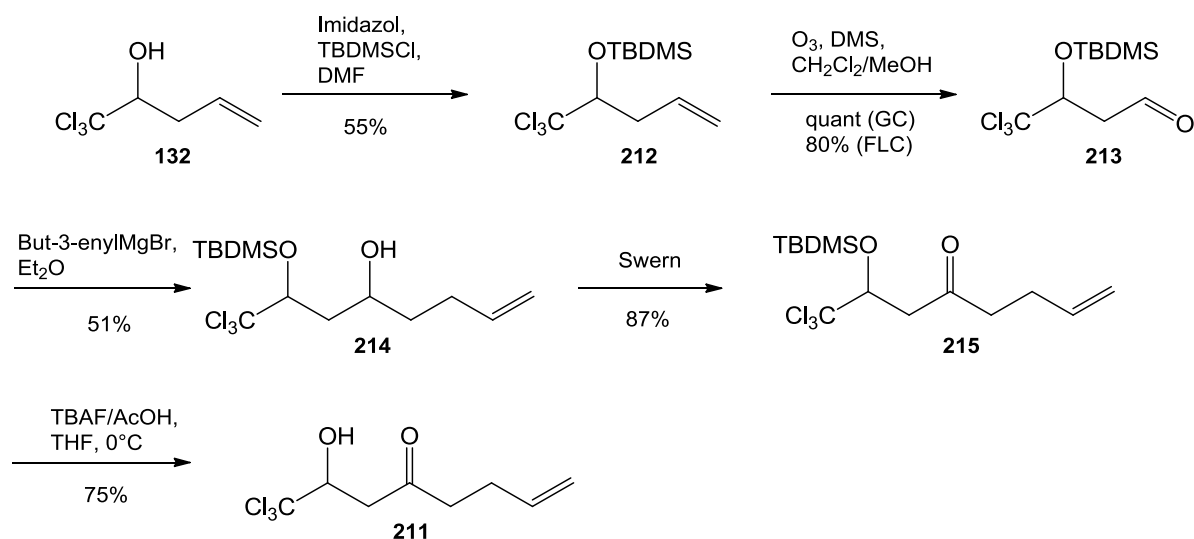


Abb. 76: Synthese des Hydroxyketons **211** aus dem Homoallylkohol **132**

Eine abschließende Veresterung mit 2-Brompropionylbromid oder -chlorid analog zur in Kap. 3.2.6 vorgestellten Umsetzung des Alkohols **132** zum Ester **177** ergab zwar den Ester **210**, jedoch trat als Nebenreaktion auch Eliminierung der Hydroxygruppe auf. Wird das Säurechlorid verwendet, kommt es daneben auch zur teilweisen Substitution des Bromids in α -Position zur Carboxylgruppe. Daher wurde auf die STEGLICH-Veresterung mit EDC Hydrochlorid und DMAP zurückgegriffen. Bei der Reaktion wurde keine nennenswerte Eliminierung festgestellt, und das Edukt reagierte nahezu vollständig ab. Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung kam es allerdings wieder zur Eliminierung des Carboxylatrests, so dass der Ester **210** in maximal 54% Ausbeute erhalten wurde, während 18% Eliminierungsprodukt isoliert wurden.

Wie bereits beim Ester **177** treten auch beim Ester **210** die beiden möglichen Diastereomere in unterschiedlicher Konzentration auf. Da ein leichter Überschuss der Säure verwendet wurde, beträgt das Diastereomerenverhältnis 1.82:1 (29% d.e.), wobei das Überschußdiastereomer wie im Ester **177** die ($\alpha RS, 2SR$)-Konfiguration besitzt. Auch hier wurde die relative Konfiguration wieder durch Vergleich mit stereoselektiv hergestelltem ($\alpha S, 2R$)-Enantiomer per Coinjektion im Gaschromatographen bestimmt. Auf die enantioselektive Synthese wird am Ende des Kapitels eingegangen.

Der Ester **210** wurde nun in einer REFORMATSKY-Reaktion analog zu **176** mit Samariumdiodid in THF bei -40°C umgesetzt, wobei als Produkt das gewünschte, alkylierte Valerolacton **209** erhalten werden konnte. Die Ausbeute der Reaktion ist, wie aus den bisherigen Ergebnissen zu erwarten, mit 36% nicht besonders hoch, wurde allerdings im Gegensatz zur Darstellung von **46** nicht optimiert, so dass es noch einen Spielraum zur weiteren Verbesserung geben könnte. Folgt man dem in Kap 3.2.6 aufgestellten Erklärungsansatz für mögliche Nebenreaktionen, so ließe sich dieser Befund durch die deutlich niedrigere CH-Acidität der Ketofunktion in **210** im Vergleich zum Aldehyd **176** erklären (typische pK_a -Werte sind 26 für Ketone und 17 für Aldehyde),^[214,315] welche eine Deprotonierung in α -Position zur Carbonylgruppe mit anschließender Eliminierung des Carboxylatrests im Vergleich zur nucleophilen Addition des Ester-Enolats an den Kohlenstoff der Carbonylgruppe weniger wahrscheinlich werden lässt. Dies wird auch durch frühere experimentelle Befunde gestützt. Während WIEMER bei der versuchten intramolekularen HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit Aldehyd **216** hauptsächlich das Eliminierungsprodukt erhält, führt die Reaktion bei REGAN mit dem strukturell sehr ähnlichen Keton **218** unter C-C-Verknüpfung vollständig zum gewünschten Produkt, dem α,β -ungesättigten Lacton **219** (Abb. 77).^[316,317]

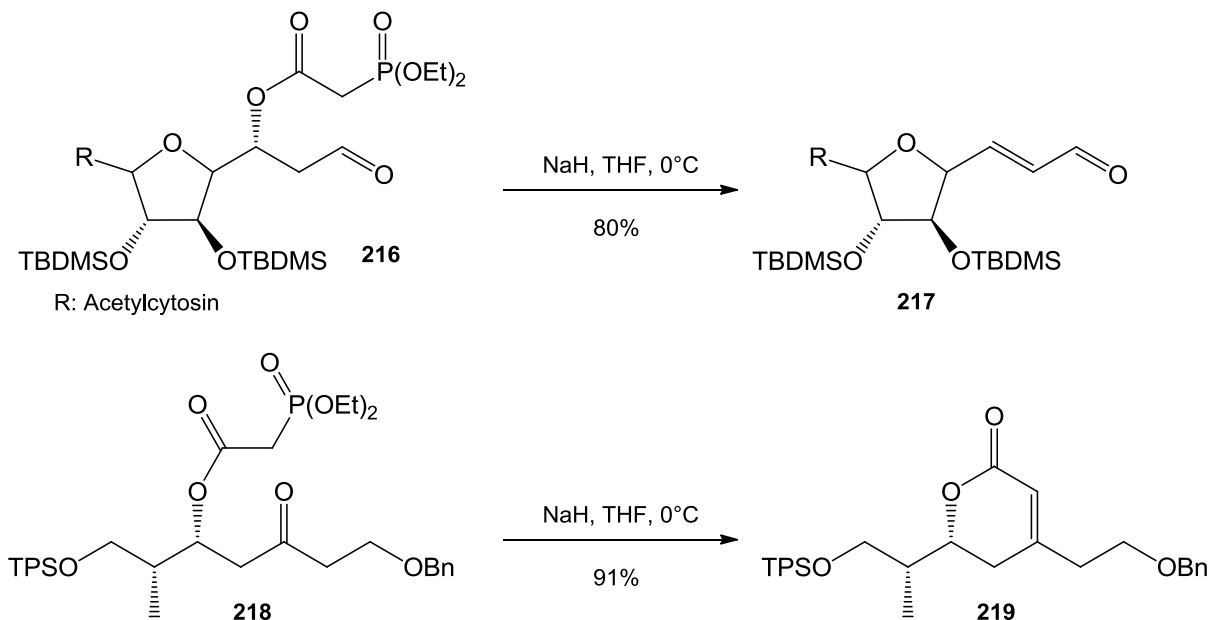
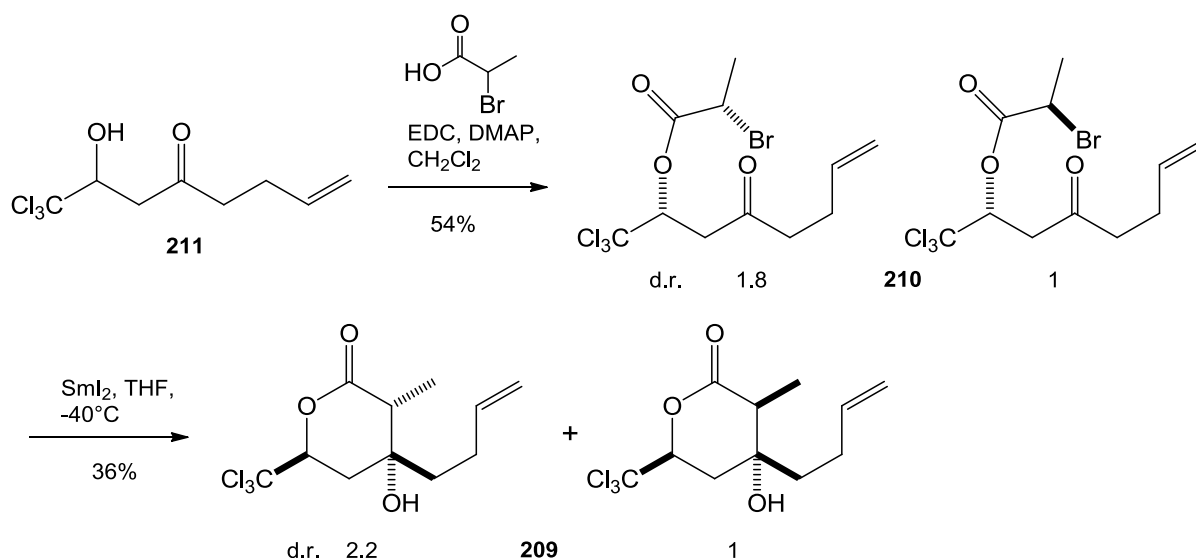


Abb. 77: Eliminierung contra C-C-Verknüpfung bei der intramolekularen HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion durch WIEMER^[316] (oben) und REGAN^[317] (unten)

Abb. 78: Synthese des Lactons **209**

Die Diastereoselektivität der REFORMATSKY-Reaktion entspricht wieder dem von MOLANDER aufgestellten Modell (vgl. Kap. 3.2.6). Es wird überwiegend das Produkt mit 4,6-*trans*-Konfiguration gebildet. Die Ausbildung der relativen Konfiguration an C3 ist erneut weniger selektiv. Hier wird ein Diastereomerenverhältnis von 3,4-*cis*-4,6-*trans* zu 3,4-*trans*-4,6-*trans* von 2.2:1 nach NMR (38% d.e.) gefunden. Dagegen beträgt das Diastereomerenverhältnis von 3,4-*cis*-4,6-*trans* zu intensivstem 4,6-*cis*-Isomer, dessen Konfiguration an C3 nicht bestimmt werden konnte, etwa 6.6:1 (74% d.e.). Die chemischen Verschiebungen und wichtigen Kopplungen sind in Abb. 79 und Abb. 80 dargestellt.

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration des Esters **210** war eine stereoselektive Synthese nötig. Während der bereits in Kapitel 3.2.6 verwendete enantiomerenreine Hydroxyaldehyd **192** als Chiralitätsstiftendes Element genutzt werden könnte, und so das enantiomerenreine Hydroxyketon **211** auf analogen Weg wie das Racemat (Abb. 76) synthetisiert werden könnte, wurde 1983 durch FUJISAWA eine trickreiche Synthese entwickelt, die die Synthese von enantiomerenreinem **211** ausgehend von enantiomerenreinem β -Propiolacton **116** in einem Schritt ermöglichen sollte.^[318]

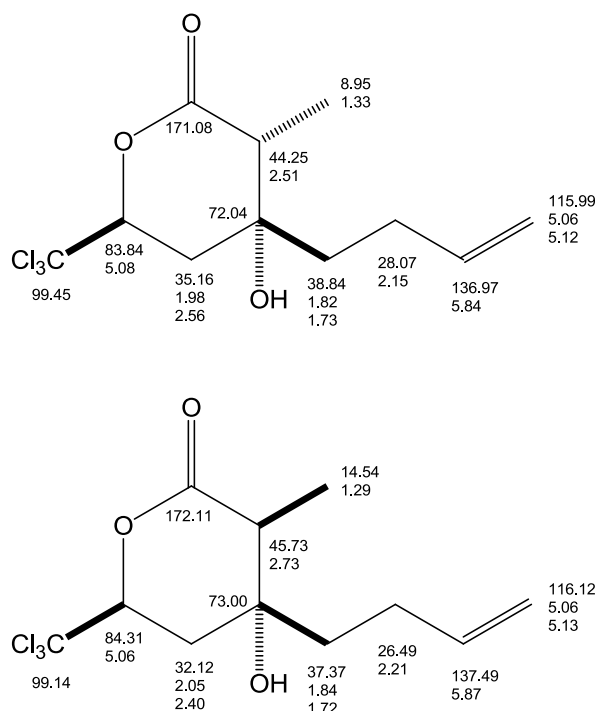


Abb. 79: ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen sowie relative Konfiguration der beiden Hauptdiastereomere des Lactons 209

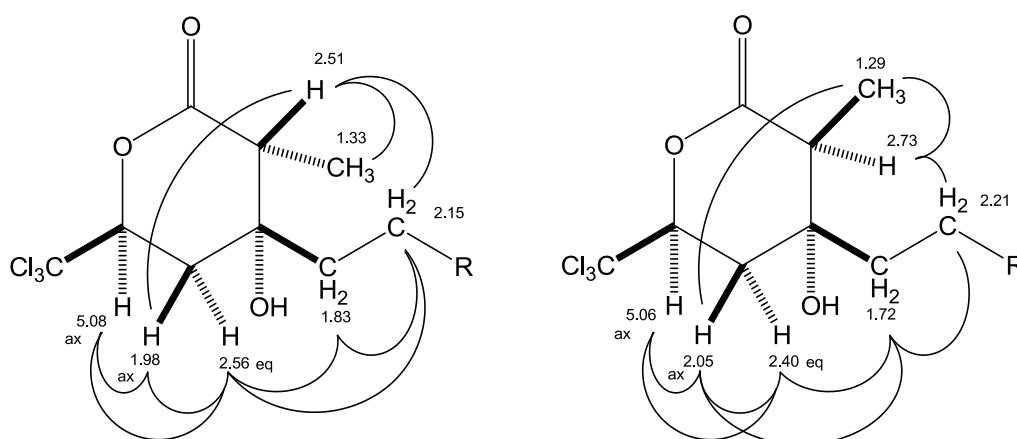


Abb. 80: NOE-Wechselwirkungen in beiden Hauptdiastereomeren des Lactons 209

Propanolide wie **116** sind hochgespannte Systeme, die sich ähnlich wie Epoxide leicht unter Spaltung einer C-O-Bindung öffnen lassen.^[319] Sie reagieren dabei als ambidente Elektrophile: während „harte“ Nucleophile wie Lithium- und Magnesiumalkyle unter Sauerstoff-Acylspaltung an die Carboxylgruppe addieren, greifen weiche Nucleophile wie Cuprate normalerweise am β -Kohlenstoff unter Sauerstoff-Alkylspaltung nach dem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus an (Abb. 81). Ein direkter Angriff von GRIGNARD-Verbindungen an der Carboxylgruppe würde zwar intermediär unter Ringöffnung zum gewünschten Keton führen, aufgrund der höheren Elektrophilie der resultierenden Ketogruppe kommt es danach aber zu Mehrfachalkylierung unter

Ausbildung eines Alkohols. FUJISAWA konnte zeigen, dass elektronenreiche Allyl- und Vinyl-Cuprate ebenfalls an der Carbonylgruppe angreifen können, wenn ein Angriff in β -Position durch weitere Substituenten am β -Kohlenstoff erschwert ist.^[318,320] Während dies bei Allylcupraten ebenfalls zu Dialkylierung führt, entsteht beim Angriff des Vinylcuprats das α,β -ungesättigte Keton **228**, welches nun als MICHAEL-Akzeptor fungieren kann (Abb. 82). Ein weiteres Äquivalent Vinylcuprat kann nun in einer 1,4-Addition angreifen. Das resultierende Enolat ist gegenüber einer weiteren Alkylierung inert. Bei der wässrigen Aufarbeitung entsteht das formal butenylierte Keton **226**.

Diese hochgradig substratspezifische Synthese konnte im Rahmen dieser Arbeit auf das (*R*)-Propiolacton **116** übertragen werden, welches unter Anwesenheit katalytischer Mengen Kupfer(I)chlorid in THF mit 4 Äquivalenten Vinylmagnesiumbromid zum gewünschten (*R*)-Hydroxyketon **211** umgesetzt wurde.^[320] Die Umsetzung verlief sehr selektiv (GC), das gewünschte Produkt wurde dennoch nur in 21% Ausbeute erhalten.^[320a] Die anschließende STEGLICH-Veresterung mit (*S*)-Brompropionsäure erfolgte analog zum racemischen Edukt, so dass enantiomerenreiner ($\alpha S,2R$)-Ester **210** erhalten werden konnte.

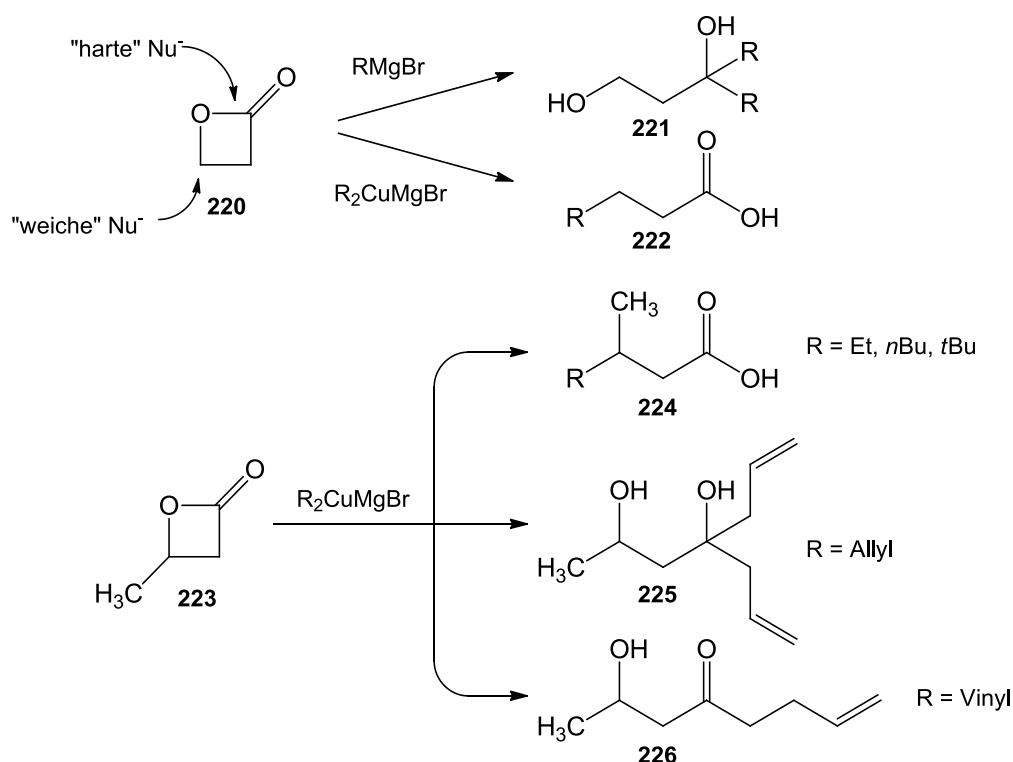


Abb. 81: Reaktivität von β -unsubstituierten und β -substituierten β -Propiolactonen gegenüber Nucleophilen^[320]

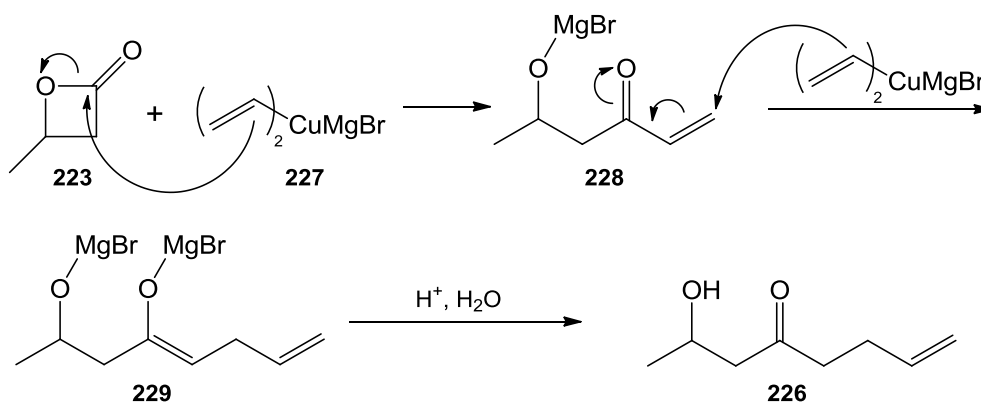


Abb. 82: Mechanismus der nucleophilen Alkenylierung von β -substituierten Propiolactonen mit Vinylcuprat

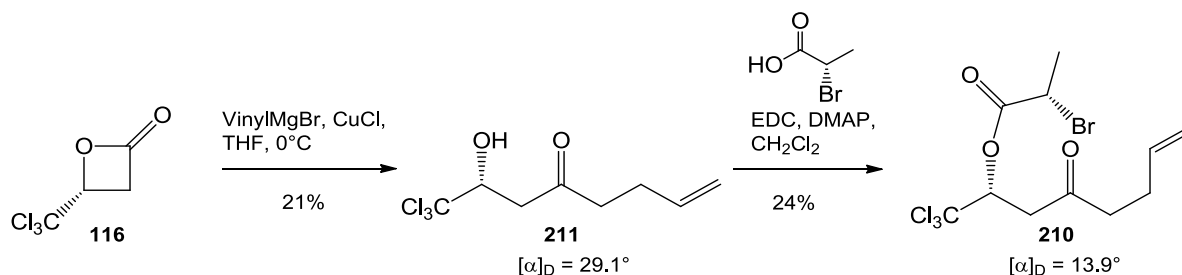


Abb. 83: Enantioselektive Synthese des Esters **210**

3.3.2 Versuch einer Synthese des α -Vinylvalerolactons **231** per REFORMATSKY-Reaktion

Als nächstes wurde versucht, per REFORMATSKY-Reaktion ein Hydroxylacton mit Vinylsubstituent an C3 zu synthetisieren. Dazu müsste der bei der Synthese von **46** und **209** verwendete 2-Brompropionylrest durch einen 2-Brom-2-methylbut-3-enoylrest ersetzt werden.

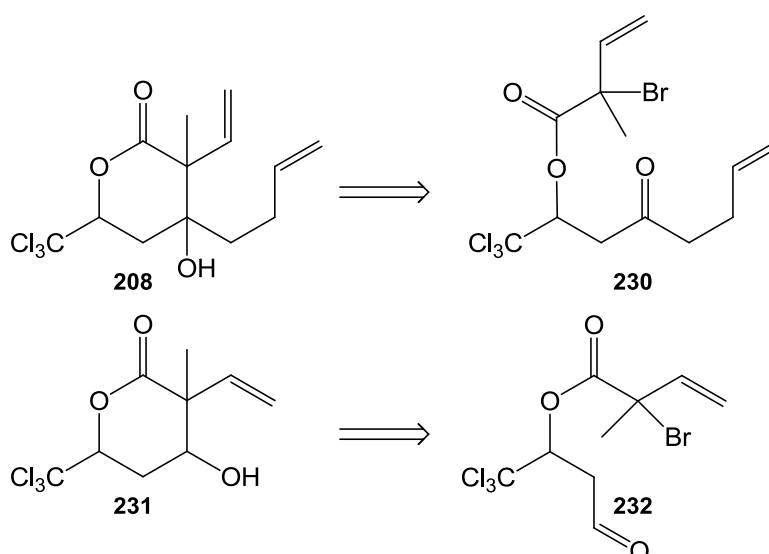


Abb. 84: Retrosynthetische Vorüberlegungen zur Synthese von **208** und dem einfacheren vinylierten Lacton **231**

Letzterer wurde jedoch bisher nicht in Form der freien Säure **235** oder aktivierter Derivate synthetisiert, die zur Veresterung mit dem entsprechenden Alkohol **132** oder **211** nötig wären. Die unbromierte 2-Methylbut-3-ensäure (**234**) ist jedoch bereits seit langem bekannt, und wurde in der Vergangenheit zum Beispiel aus Butadien durch CO₂-Insertion an Titan- oder Palladiumkomplexen dargestellt^[321], aber auch durch Dekonjugierung von Tiglinsäure (**249**), enzymatische Hydrolyse des korrespondierenden kommerziell erhältlichen Nitrils oder Alkylierung von Halocrotonsäurederivaten.^[322] Daneben wurde es durch Carboxylierung von Allylsilanen oder Carboxylierung von GRIGNARD-Reagenzien hergestellt,^[323] wobei sowohl Crotylchlorid als auch 3-Chlor-1-buten als Edukte verwendet werden können.^[324,325] Im vorliegenden Fall wurde **234** nach einer Vorschrift von BRIMBLE aus 3-Chlor-1-buten, Magnesium und Trockeneis in THF bei -78°C in einer Ausbeute von 32% hergestellt.^[324] Im Anschluss wurde der Versuch einer Bromierung in α -Position zur Carboxylgruppe unternommen, jedoch konnte das gewünschte Produkt weder mit Brom und Phosphortrichlorid/Oxalylchlorid (HELL-VOLHARD-ZELINSKY-Reaktion),^[326] noch mit *N*-Bromsuccinimid und Thionylchlorid^[327] erhalten werden. Stattdessen trat ein elektrophiler Angriff des Broms an der olefinischen Doppelbindung auf, so dass es zur Bildung der 3,4-dibromierte Säure **236** kam. Diese Beobachtung ist auch deshalb bemerkenswert, weil unter diesen Bedingungen isolierte olefinische Doppelbindungen normalerweise nicht dibromiert, sondern in Allylstellung angegriffen werden (WOHL-ZIEGLER-Bromierung).^[328] Tatsächlich aber zeigen frühere Untersuchungen nur dann eine erfolgreiche α -Bromierung von β,γ -ungesättigten Carbonsäuren, wenn die Unsättigung entweder Teil eines aromatischen Systems ist,^[329] oder durch Substituenten mit -I bzw. -M-Effekt sowohl sterisch abgeschirmt als auch elektronenarm und daher wenig nucleophil ist.^[330]

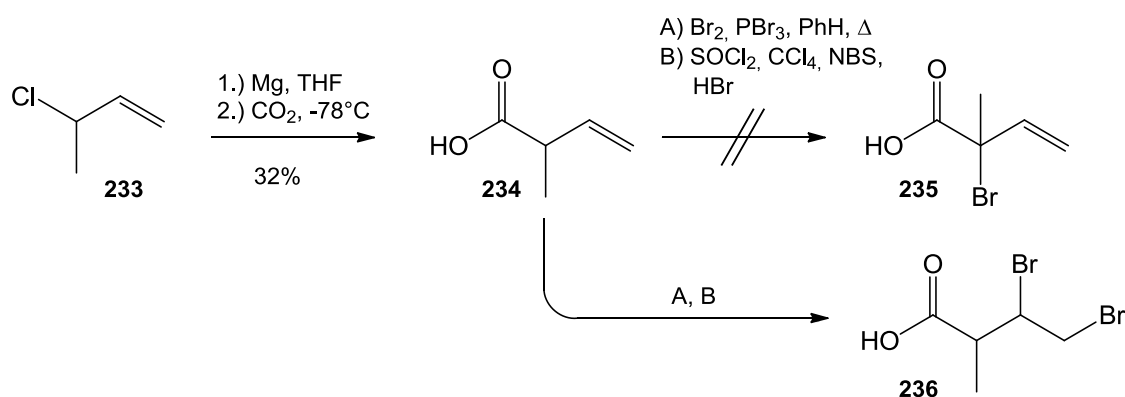


Abb. 85: Synthese der β,γ -ungesättigten Säure **234** und erfolglose Bromierungsversuche

Eine Alternative zur α -Bromierung der Säure wäre, zunächst aus **132** und einer geeigneten Säure den Ester herzustellen, und diesen anschließend zum α -Haloester umzusetzen. Dies ist durch PAULMIER und POSNER für verschiedene γ -Phenylselenotiglin- und -crotonsäureester gezeigt worden.^[331] Dieser Syntheseweg wurde jedoch nicht weiter verfolgt, da es zur regioselektiven Generierung des Enolats eine einfachere Alternative gibt. In der Säure **234** befände sich ein Enolat in Konjugation zur zuvor isolierten Doppelbindung, so dass die negative Ladung delokalisiert und partiell auf das terminale Kohlenstoffatom übertragen werden kann. Umgekehrt ist es also auch möglich, eine partielle negative Ladung an C2 durch reduktive Eliminierung eines Bromids am terminalen Kohlenstoffatom der isomeren γ -Bromtiglinsäure (**238**) zu erzeugen (Abb. 86).^[245,332]

Dies ist das Prinzip der vinylogen REFORMATSKY-Reaktion mit γ -bromierten- α,β -ungesättigten Estern. Sie ist in der Vergangenheit bereits gründlich auf ihre synthetische Eignung und die Regioselektivität der Addition an Carbonyle untersucht worden, insbesondere durch HUDLICKY.^[333] Dabei wurde gezeigt, dass bei der Verwendung von Zink in Diethylether unter Zusatz von Essigsäure bevorzugt die gewünschten „abnormalen“ α -Addukte auftreten, während weniger polare Solventien

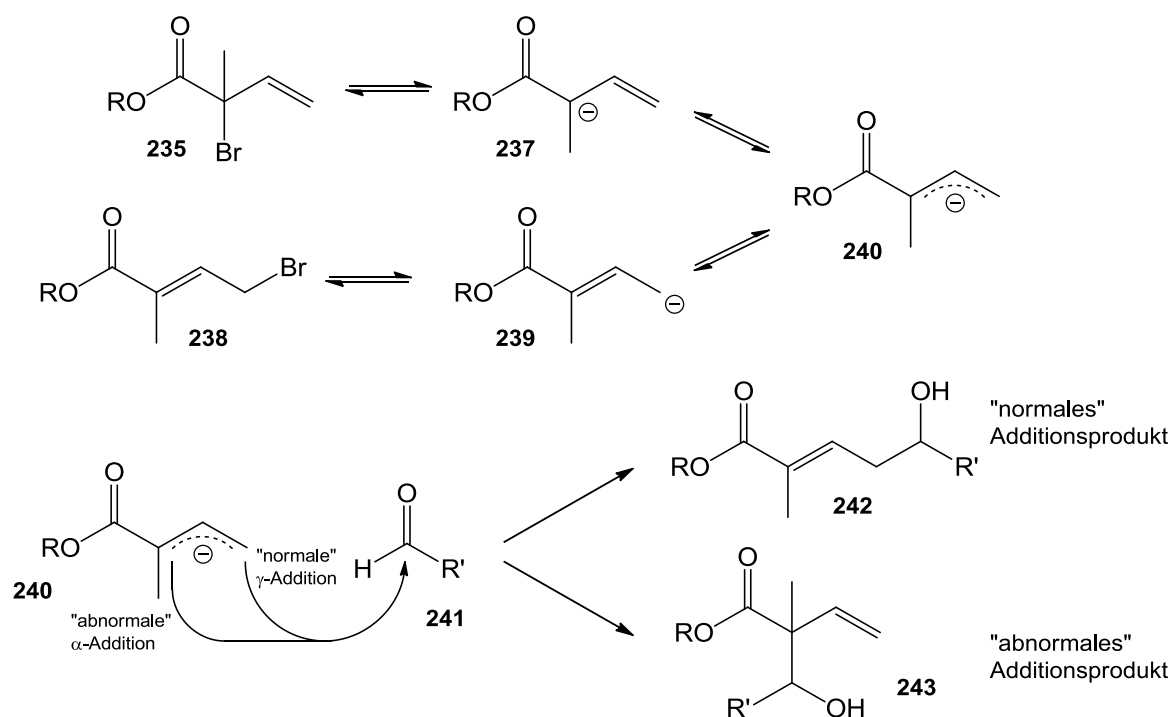


Abb. 86: Formale Äquilibrierung zwischen Estern der Säuren **235** und **238** sowie „normale“ und „abnormale“ Addition von Elektrophilen

wie Benzol eine „normale“ γ -Addition induzieren. Ebenfalls wurde festgestellt, dass die resultierenden Addukte oft instabil sind und sich entweder unter Eliminierung oder unter Retro-Aldol/Retro-REFORMATSKY-Reaktion weiter umsetzen. Sie müssten also mit einem geeigneten Reagenz abgefangen werden, z.B. unter Acetylierung oder mit einer Silyl-Schutzgruppe.

Eine intramolekulare vinyloge REFORMATSKY-Reaktion ist bislang nicht beschrieben worden, ebenso fehlen Beispiele für vinyloge REFORMATSKY-Reaktionen mit Samariumdiiodid (die bei der Verwendung von Zink auftretenden Probleme durch Eliminierungsreaktionen sind bereits in Kap 3.2.6 dargelegt worden). Es kann jedoch erwartet werden, dass die für die intermolekulare vinyloge Reaktion beschriebenen Probleme im intramolekularen Fall eine geringere Rolle spielen, da die unerwünschte Bildung von γ -Addukten im vorliegenden Fall zur Ausbildung eines gespannten Achtring-Lactons führen würde. Auch ist der entropische Nachteil im Fall einer intramolekularen Reaktion geringer, so dass eventuell die Rückreaktion weniger stark begünstigt ist. Allerdings wurden in der überwiegenden Anzahl der von HUDLICKY untersuchten Reaktionen Crotonsäureester als Edukt eingesetzt, während es keine systematischen Untersuchungen an Tiglinsäureestern gibt. Der Methylester der γ -Bromtiglinsäure wurde durch INHOFFEN als Substrat der vinylogen REFORMATSKY-Reaktion verwendet, wobei dieser Benzol als Solvens verwendete und ebenfalls das „normale“ γ -Additionsprodukt erhielt.^[334]

Im Rahmen dieser Arbeit wurde γ -Bromtiglinsäure (**238**) durch radikalische WOHL-ZIEGLER-Bromierung aus kommerziell erhältlicher Tiglinsäure (**249**) hergestellt.^[335] Diese Reaktion ist bereits durch DREIDING eingehend untersucht worden.^[336,337] In Übereinstimmung mit diesen früheren Studien wurde das Produkt dabei als ein 2:1-Gemisch mit dem unerwünschten Regioisomer β' -Bromtiglinsäure (**250**) erhalten (Abb. 88). Diese Isomere lassen sich laut DREIDING weder durch Umkristallisation, noch durch Vakuumdestillation oder chromatographische Aufreinigung an Aluminiumoxid voneinander trennen. Im vorliegenden Fall wurde auch durch den Versuch einer Aufreinigung an Kieselgel keine Trennung der Isomere beobachtet, so dass die folgenden Reaktionen mit dem Produktgemisch durchgeführt wurden.

Eine STEGLICH-Veresterung zwischen der Bromtiglinsäure (**238**) und dem Homoallylalkohol **132** führte nicht zum gewünschten Produkt **245** (Abb. 87). Stattdessen lag der Alkohol weitgehend unverändert vor, wobei per Gaschromatographie anteilig 2-Methyl-2-butenol **248** nachgewiesen wurde. Ob es

unter den Reaktionsbedingungen durch Isomerisierung der olefinischen Doppelbindung von **244** entsteht oder als Verunreinigung aus der NBS-Bromierung stammt, konnte nicht ermittelt werden. Das Butenolid **248** war auch DREIDING als Nebenprodukt bei der Darstellung und Produkt bei der Thermolyse von **244** bekannt.^[337] Auch eine Aktivierung der Bromtiglinsäure mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid nach MUKAIYAMA oder mit 2,2'-Dithiobis(4-*tert*-butyl-1-isopropylimidazol) nach COREY und NICOLAOU führt nicht zur Bildung des gewünschten Esters **245**.^[338]

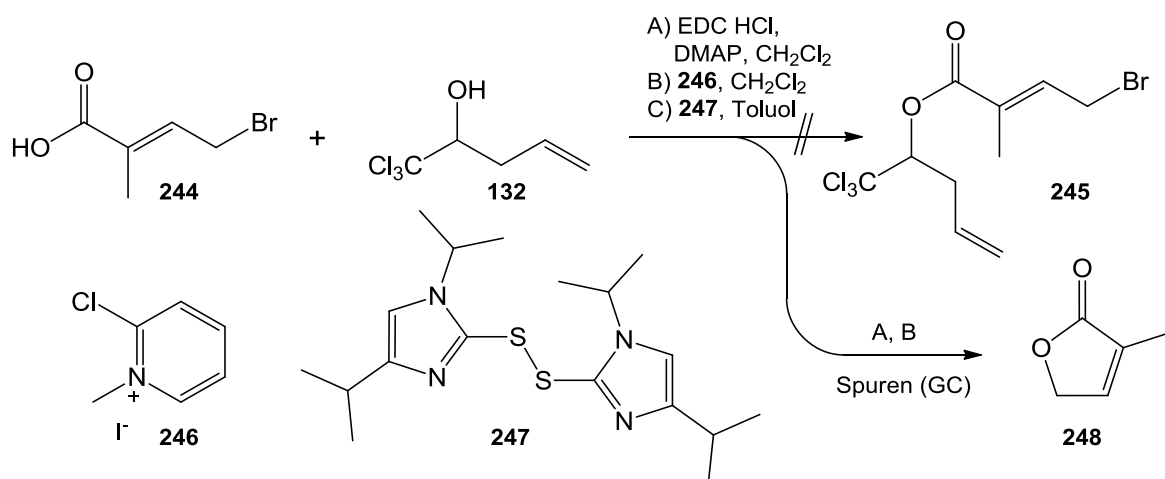


Abb. 87: Versuch einer Veresterung der Säure (**244**) mit dem Alkohol (**132**)^[332]

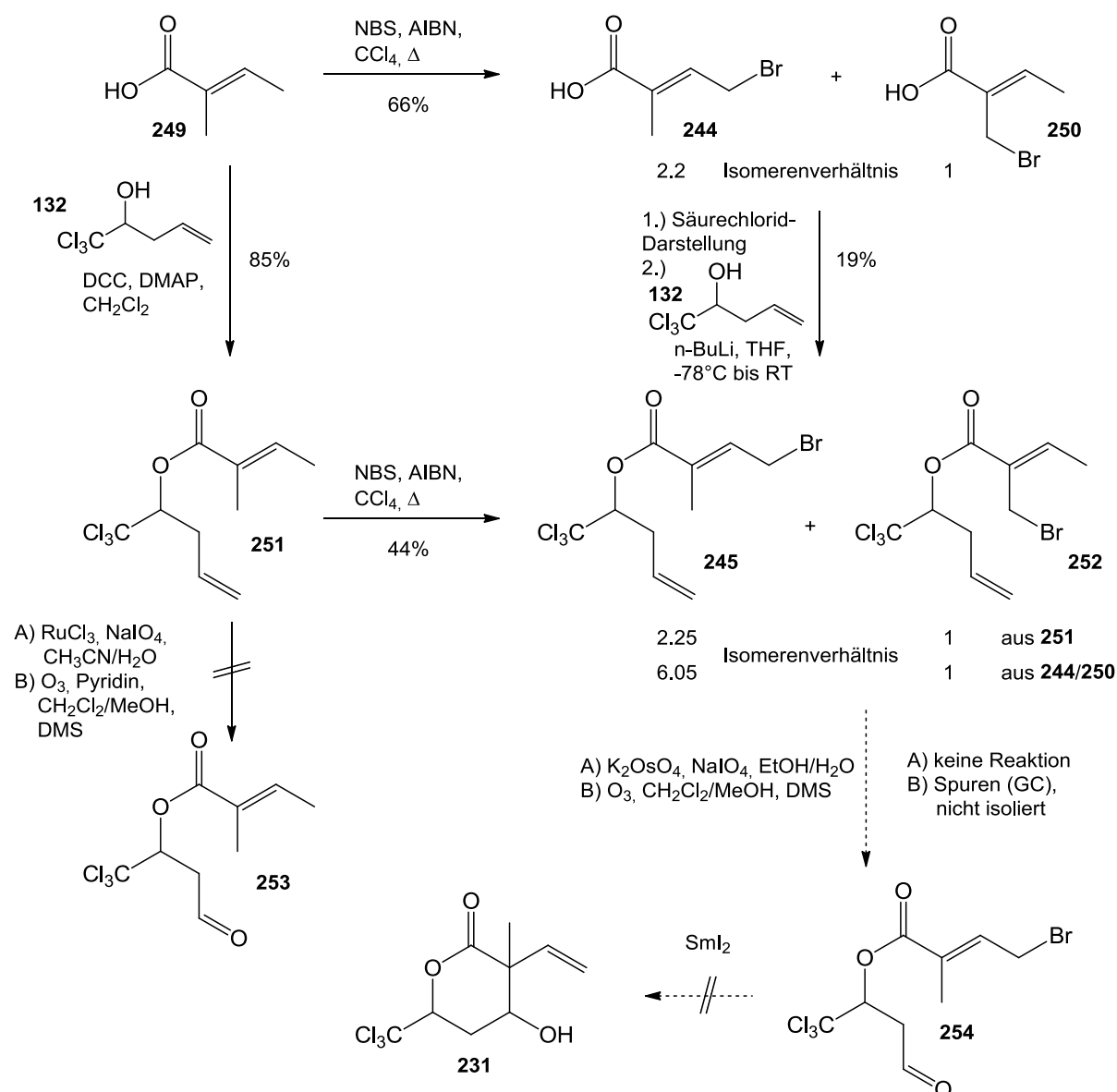
Eine mögliche Erklärung für den Mangel an gewünschter Reaktivität könnte darin liegen, dass durch sehr gute Abgangsgruppen die CH-Acidität der reaktiven Zwischenstufe, die bereits durch den stabilisierenden Einfluss der Carboxylgruppe, der konjugierten olefinischen Doppelbindung und des elektronenziehenden Brom-Substituenten sehr ausgeprägt ist,^[253,339] noch weiter erhöht wird, so dass es bereits unter schwach basischen Bedingungen nicht mehr zu einem Angriff des Nucleophils an der aktivierten Carboxylgruppe, sondern zu einer Deprotonierung in γ -Position unter Ausbildung eines konjugierten Haloketens kommt, welches sich daraufhin zersetzt.^[98]

Zur Bestimmung der optimalen Bedingungen der Veresterung wurde die Bromtiglinsäure (**244**) mit Dibromtriphenylphosphoran zunächst in das Säurebromid überführt und dann mit den einfachen Alkoholen Methanol und *tert*-Butanol unter Katalyse durch die tertiären Aminbasen Pyridin und Triethylamin umgesetzt.^[340] Tatsächlich kam es bei der Verwendung von Pyridin ebenfalls zu keiner Bildung der gewünschten Ester. Bei Verwendung der stärkeren Base Triethylamin konnten die

entsprechenden Methyl- und *tert*-Butylester per GC/MS nachgewiesen werden. Auch der Alkohol **132** konnte unter diesen Umständen zu **245** umgesetzt werden, die Ausbeute bewegte sich jedoch im einstelligen Prozentbereich.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde beschlossen, den Alkohol **132** mit einer noch stärkeren Base möglichst quantitativ zu deprotonieren, um so das korrespondierende, stark nucleophile Alkoholat zu generieren, welches dann mit dem Halogenid der Bromtiglinsäure zum gewünschten Ester umgesetzt wird. Dazu wurden im vorliegenden Fall *n*-Butyllithium als Base und das Säurechlorid als Substrat verwendet, welches aus der Bromtiglinsäure durch Umsetzung mit Oxalylchlorid erhalten wurde.^[341,342] Dabei reagierte bevorzugt das Chlorid der γ -Bromtiglinsäure gegenüber dem Chlorid der β' -Tiglinsäure, so dass zum ersten Mal nahezu reiner Ester **245** in 19% Ausbeute isoliert werden konnte (das Isomerenverhältnis im Rohprodukt nach GC/MS betrug 6:1), während weiteres Produkt in Mischfraktionen erhalten wurde.

Eine Alternative zu diesem Syntheseweg stellt der Ansatz dar, zunächst die unbromierte Tiglinsäure (**249**) mit dem Alkohol **132** zu verestern, und erst anschließend eine WOHL-ZIEGLER-Bromierung durchzuführen. Tatsächlich verlief ohne den störenden Einfluss des Bromsubstituenten eine STEGLICH-Veresterung mit DCC und DMAP problemlos, und das Produkt **251** konnte nach Vakuumdestillation in 85% Ausbeute erhalten werden.^[222] Auch die Bromierung mit N-Bromsuccinimid und AIBN verlief selektiv am Carbonsäurerest von **251**, während keine allylische Bromierung am Alkoholatrest beobachtet wurde.^[335] Auch hier ergab sich aber eine Konkurrenz zwischen der Bromierung in γ - und in β' -Stellung, wobei ein ähnliches Isomerenverhältnis (2.25:1) wie bei der Bromierung der freien Säure auftrat. Das Isomerengemisch ließ sich nicht per Säulenchromatographie trennen; die kombinierte Ausbeute betrug 80%.

Abb. 88: Synthese des Bromtiglinsäureesters **245** sowie erfolglose Folgereaktionen

Durch eine abschließende oxidative Spaltung der terminalen olefinischen Doppelbindung im Alkoholatrest des Esters sollte es nun möglich sein, den Aldehyd **254**, das Edukt der vinylogenen REFORMATSKY-Reaktion zu erhalten. Frühere Untersuchungen zeigen dabei, dass sowohl bei der LEMIEUX-JOHNSON-Oxidation mit Osmat und Natriumperiodat^[343] als auch bei der Ozonolyse^[344] bevorzugt die elektronenreichere Doppelbindung angegriffen wird. Der doppelt ungesättigte Ester **245** erwies sich allerdings als weitestgehend inert gegenüber einer oxidativen Spaltung nach LEMIEUX und JOHNSON. Selbst nach Fortführung der Reaktion über Nacht lag das Edukt weitgehend unverändert vor, während sich in geringen Mengen unspezifische, gaschromatographisch später eluierende Produktgemische ergaben.^[345]

Auch der Versuch einer oxidativen Spaltung des unbromierten Esters **251** mit Rutheniumtrichlorid und Natriumperiodat nach SHARPLESS und YANG führte nicht zum gewünschten Aldehyd.^[346]

Bei der oxidativen Spaltung mit Ozon besteht das Problem darin, die benötigte Menge Ozon zu dosieren. Dazu sind eine Reihe von Verfahren entwickelt worden, unter anderem die Reaktionsverfolgung per IR-Spektroskopie, der Einsatz von oxidationsempfindlichen Indikatorfarbstoffen und die Retardierung der Reaktion durch den Zusatz von Pyridin.^[347] Bei letzterer Methode kommt es zur Bildung von weniger reaktiven *N*-Peroxo-Pyridinium-Verbindungen.^[348] Eine Ozonolyse des Esters **251** unter Zusatz von Pyridin führte allerdings nach Spaltung der isolierten Doppelbindung im Alkoholatrest direkt zur Eliminierung des Säurerests, vermutlich erneut nach dem in Kapitel 3.2.6 diskutierten Mechanismus. Ein Zusatz von Base ist also zu vermeiden. Daher wurde im Folgenden der Ester **245** nur über einen kurzen Zeitraum mit Ozon behandelt und dann durch Zusatz von Dimethylsulfid reduktiv aufgearbeitet. Dabei konnte das gewünschte Produkt per GC/MS allerdings auch nur in geringen Mengen nachgewiesen werden. Neben nicht umgesetztem Edukt trat als Hauptkomponente auch hier das Eliminierungsprodukt **184** auf. NMR-spektroskopische Daten, die eine eindeutige Identifizierung des Produkts zulassen würden, ließen sich durch Analyse des Rohprodukts nicht erhalten. Nach dem Versuch einer säulenchromatographischen Aufreinigung wurde das gewünschte Produkt nicht mehr detektiert. Bei direktem Umsatz des Rohprodukts mit Samariumdiiodid wurde zudem kein Cyclisierungsprodukt **231** gefunden.

Daher wurde ein neuer Ansatz gewählt. Der Homoallylalkohol **132** wurde direkt ozonolytisch gespalten und unter reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid zum bisher nicht beschriebenen freien Hydroxyaldehyd **255** umgesetzt. Dieser erwies sich als unerwartet stabil gegenüber der Eliminierung zum Crotonaldehyd **184**, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die Hydroxylgruppe ($pK_b = 15$) eine deutlich schlechtere Abgangsgruppe ist als die Carboxylgruppe ($pK_b = 5$).^[259] Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnte das Produkt in 85% Ausbeute erhalten werden. In aprotischen Lösungsmitteln dimerisiert der Hydroxyaldehyd reversibel unter Ausbildung eines cyclischen Halbacetals. Da er nicht enantiomerenrein synthetisiert wurde, kann es zur Ausbildung von bis zu acht diastereomeren Formen kommen, von denen sieben als individuelle Signale im ^{13}C -NMR nachgewiesen werden konnten. Dieses Verhalten ist sowohl für α -

Hydroxyaldehyde wie Mandelaldehyd (**258**)^[349] und Glycerinaldehyd (**259**)^[350] als auch für β -Hydroxyaldehyde wie den (strukturell dem Produkt sehr ähnlichen) γ -Chlor- β -hydroxybutyraldehyd (**260**)^[351] bereits dokumentiert. Mit Methanol bildet **255** dagegen das monomere Monomethoxy-Halbacetal. Dabei treten nur zwei Stereozentren, und damit 2 mögliche Diastereomere auf. Auch dieses Verhalten ist gut dokumentiert.^[352] Bemerkenswert erscheint hier aber, dass auch ohne nennenswerte Hydratisierung des Aldehyds das Gleichgewicht nahezu vollständig auf der Seite des Halbacetals liegt, obwohl sich keine elektronenziehende Gruppe in α -Position befindet, sondern lediglich in β -Position lokalisiert ist. Bei NMR-Untersuchungen in Methanol- d_4 ist die Methoxygruppe des Halbacetals perdeuteriert und entsprechend im ^1H -NMR nicht sichtbar.

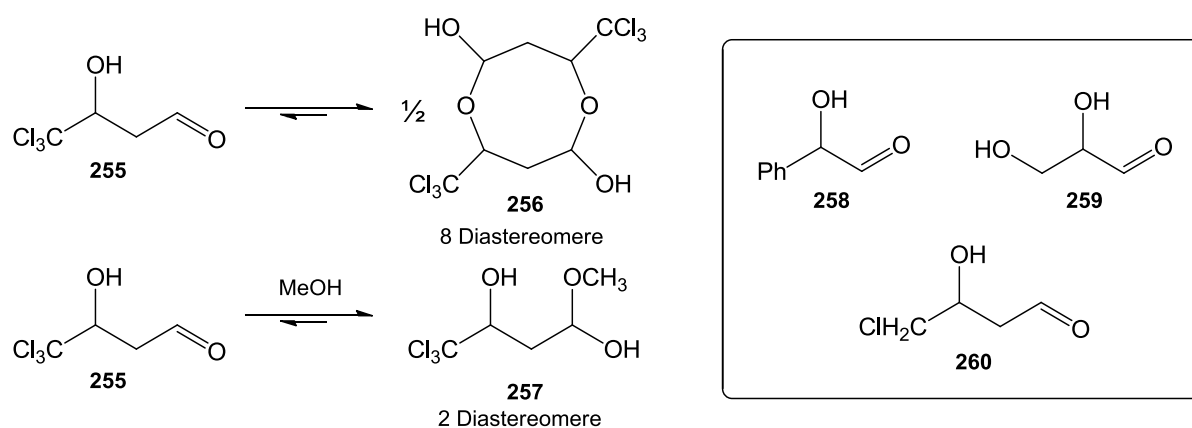


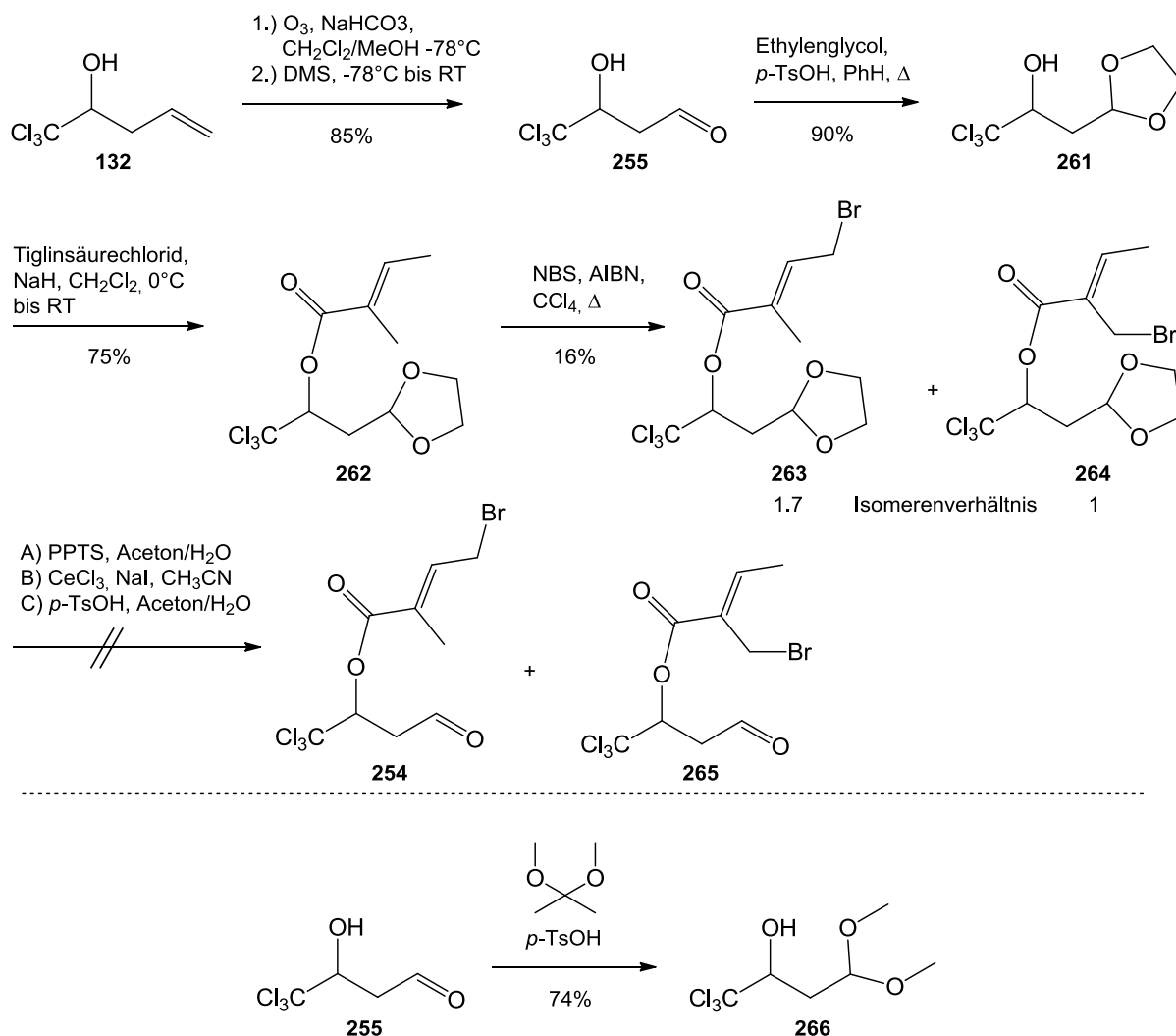
Abb. 89: Halbacetalisierung des Hydroxyaldehyds **255** sowie andere α - und β -Hydroxyaldehyde, die analoges Verhalten zeigen

Eine STEGLICH-Veresterung mit EDC Hydrochlorid oder DCC unter Zusatz von DMAP erwies sich als erfolglos. Als einziges Produkt konnte vermutlich Tiglinsäureanhydrid per GC/MS detektiert werden, wenn auch in geringen Mengen. Daher wurde der Aldehyd **255** mit Ethylenglycol unter saurer Katalyse (p -TsOH) zum Dioxolan **261** umgesetzt.^[348,353] Das Produkt konnte in 90% Ausbeute erhalten werden (Abb. 90).

Durch Schutz der Carbonylgruppe wird eine Dimerisierung oder Solvolyse des Edukts effektiv unterbunden. Trotzdem findet mit EDC Hydrochlorid und Tiglinsäure weiterhin keine Veresterung statt. Die Dioxolanschutzgruppe unterbindet aber auch eine Eliminierung des Produkts unter basischen Bedingungen, da keine Konjugation der neu entstehenden olefinischen Doppelbindung mehr möglich ist. Daher kann die Veresterungsreaktion unter deutlich härteren Bedingungen durchgeführt werden.

Die Tiglinsäure wurde, wie bereits für die Bromtiglinsäure beschrieben, mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid überführt, und mit dem Natriumalkoholat, welches aus dem Alkohol **261** durch Zugabe von Natriumhydrid hergestellt worden ist, in 75% Ausbeute zum Ester **262** umgesetzt. Abschließend führt WOHL-ZIEGLER-Bromierung mit AIBN und NBS zu dem gewünschten geschützten Bromtiglinsäureester **263**, der wieder zusammen mit seinem Regioisomer **264** vorliegt, wobei das Verhältnis zwischen γ - und β' -Bromierung auch hier wieder etwa 2:1 beträgt. Es bildeten sich jedoch größere Mengen gaschromatographisch spät eluierender Nebenprodukte, welche sich per Flash-Chromatographie abtrennen ließen. Die Regioisomere wurden auch hier nicht getrennt, und das aufgereinigte Produkt enthält noch zu einem Drittel beide Regioisomere der freien Bromtiglinsäure, so dass die kombinierte Ausbeute von **263** und **264** bei lediglich 16% liegt. Unglücklicherweise stellte sich die abschließende Entschützung des Aldehyds als unüberwindliches Hindernis heraus. Milde Reagentien wie Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in Aceton/Wasser^[354] oder Cer(III)chlorid/Natriumiodid in Acetonitril^[355] griffen das Acetal auch nach längerer Reaktionszeit nicht an, während es beim Einsatz von *p*-Toluolsulfonsäure^[356] nach Abspaltung der Schutzgruppe zur sofortigen Eliminierung zum Trichlorcrotonaldehyd **184** kam.

Eine mögliche Lösung dieses Problems besteht in der Verwendung eines offenkettigen Acetals, da dieses deutlich leichter gespalten werden kann als ein Dioxolan.^[357] Aus zeitlichen Gründen konnte dieser Ansatz nicht mehr verfolgt werden. Es gelang jedoch die Synthese des Dimethylacetals **266** aus dem Aldehyd **255** durch Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan (Aceton-Dimethylacetal) und *p*-Toluolsulfonsäure in 74% Ausbeute.^[358]

Abb. 90: Synthese des Bromtiglinsäureesters 263 und weitere Umsetzungen^[245]

3.3.3 Synthese des α -Vinylvalerolactons 231 durch sauer katalysierte Cyclisierung

Da die Synthese von **254**, dem Edukt der vinylogenen REFORMATSKY-Reaktion, im Rahmen dieser Dissertation nicht zufriedenstellend realisiert werden konnte, war es nötig, nach alternativen Methoden zu suchen, um eine Vinylgruppe an C3 des Valerolactongerüsts zu installieren. Die α -Alkylierung von Estern und Lactonen ist zwar eine Standardreaktion, die mit einer nichtnucleophilen Base wie LDA und einem Alkylhalogenid durchgeführt werden kann;^[359] sie funktioniert aber nur dann zuverlässig, wenn das Halogenid in α -Position gesättigt ist. Eine Reaktion mit einem Vinylhalogenid, durch die aus den Lactonen **93** oder **46** die entsprechenden vinylierten Derivate **267** oder **231** erhalten werden könnten, ist daher nicht möglich (Abb. 91), weil Vinylhalogenide nur schlechte Elektrophile sind.^[360] Diese geringe

Reaktivität stellt eine deutliche Einschränkung dar, da β,γ -ungesättigte Carbonylverbindungen wertvolle Synthesebausteine sind.^[361,362] In der Vergangenheit wurde daher eine Reihe von Lösungsansätzen für dieses Problem entwickelt, die aber oft nicht generalisiert werden konnten.

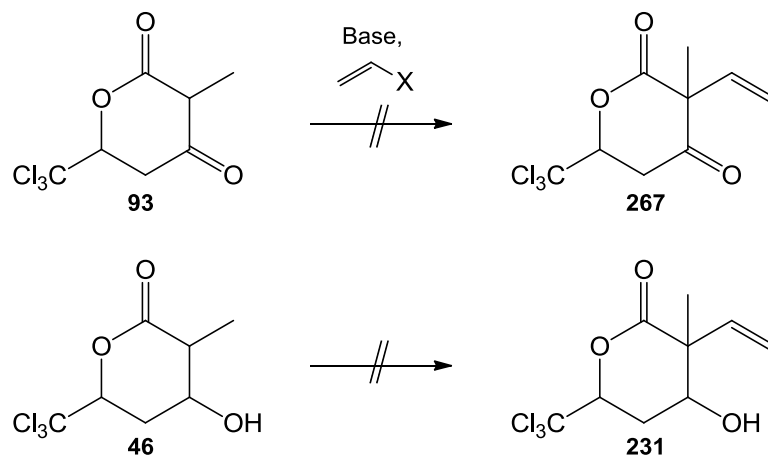


Abb. 91: Eine direkte elektrophile Vinylierung der Lactone (93) und (46) ist nicht möglich

Eine direkte Alkylierung mit Vinylbromid gelingt beispielsweise, wenn die Elektronendichte des Carbonyl-Enolats durch einen konjugierten Substituenten mit +M-Effekt erhöht ist.^[363] Wenn der Vinylrest Substituenten tragen darf, kann auch seine Elektronendichte durch funktionelle Gruppen mit –I-Effekt oder –M-Effekt herabgesetzt und so seine Elektrophilie erhöht werden. So haben beispielsweise KENDE und CLARDY erfolgreich Tetrachlorethen mit Enolaten umgesetzt,^[364] während JØRGENSEN 1,4-Additions-Eliminierungsreaktionen (Ad_N -E) von Enolaten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit einem Chlorsubstituenten in β -Position durchgeführt hat.^[365]

Bei der Wahl geeigneter Additive wie $\text{Bu}_3\text{SnOMe}/\text{Pd}$,^[366] NiBr_2 ,^[362] Bleiacetat (PINHEY-Alkenylierung)^[367] oder CuI/Prolin ^[368] reicht dagegen bereits ein Methyl- oder Phenylsubstituent an der Doppelbindung aus. Eine Einführung eines unsubstituierten Vinylrests gelingt so aber nicht.

Dazu muss oft auf eine zweistufige Reaktionsfolge ausgewichen werden. Es kann beispielsweise eine 1,4-Additions- oder Additions-Eliminierungsreaktion durchgeführt und die elektronenziehende Gruppe im nächsten Schritt abgespalten werden. Geeignete Elektrophile für diese Methode sind Phenyl-2-chlorvinylsulfon,^[369] Phenylvinylsulfoxid^[370] oder Ethinylphenylsulfon.^[371] Eine andere Taktik besteht darin, zunächst ein aliphatisches Elektrophil zu addieren, welches daraufhin durch Eliminierung zur Vinylgruppe umgesetzt wird. Beispiele dafür sind (*tert*-

Butyldimethylsilyl)acetaldehyd^[372] und Phenylselenoacetaldehyd.^[373] Nach letzterer Methode wurde zwischenzeitlich auch durch SCHMIDT das Desoxy-Analogon **270** des Lactons **208** hergestellt (Abb. 92).^[374]

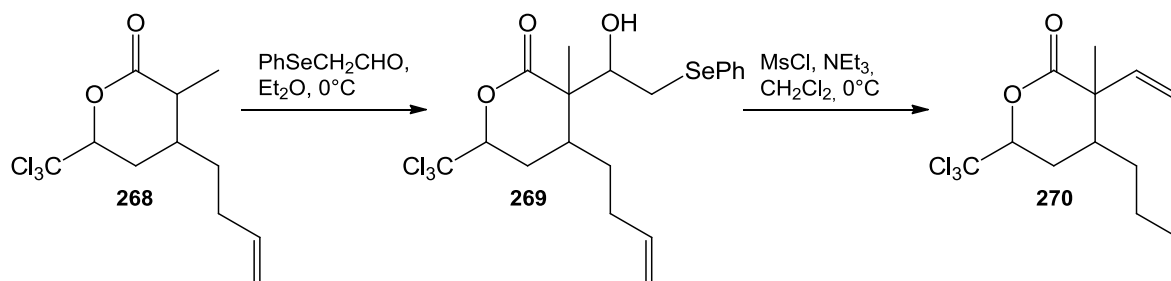


Abb. 92: Zweistufige Vinylierung als Schlüsselschritt in der Synthese des Lactons **270** durch SCHMIDT^[374]

Die einstufige Vinylierung von einfachen β -Ketoestern war lange Zeit nicht bekannt. Studien von SEEFELDER an Malonsäureestern zeigten jedoch bereits 1962, dass eine Vinylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit Acetylen gas möglich sein sollte.^[375] Dennoch wurden geeignete Reaktionsbedingungen für die Vinylierung von β -Ketoestern erst 2005 von NAKAMURA vorgestellt.^[376,377] Die Reaktion läuft solvensfrei in einer Acetylenatmosphäre von 1 atm Druck ab. Sie erfordert hohe Temperaturen, typischerweise um 100°C, und wird durch Indium(III)triflat katalysiert, wobei Zugabe von Molsieb die Ausbeute deutlich erhöht (zum Mechanismus vgl. Abb. 94).

Die Umsetzung von β -Dicarbonylverbindungen ohne Substituenten in α -Position würde unter diesen Bedingungen zur Divinylierung führen. Da das Zielmolekül **267** aber zusätzlich eine α -Methylgruppe aufweist, erscheint die Reaktion ideal.

Aufgrund der benötigten hohen Temperaturen ist es aber nicht sinnvoll, das Ketolacton **93** zu vinylieren, da eine Zersetzung wahrscheinlich ist, insbesondere durch einen Angriff an der relativ empfindlichen Trichlormethylgruppe. Ohnehin gibt es (im Gegensatz zu offenkettigen Estern) bislang keine Beispiele für eine erfolgreiche direkte Vinylierung eines β -Ketolactons.

Daher wurde eine neue Syntheseroute entworfen, an deren Anfang die Vinylierung des bereits in Kap. 3.2 erwähnten α -Methylacetessigsäureethylesters (**112**) zum korrespondierenden Ester **274** steht (Abb. 93). Die Reaktion an diesem Substrat wurde von NAKAMURA nicht beschrieben, während die entsprechenden α -Octyl-, α -Pent-4-enyl und α -Hex-5-enylderivate jedoch unter den oben angegebenen Bedingungen erfolgreich vinyliert worden sind.

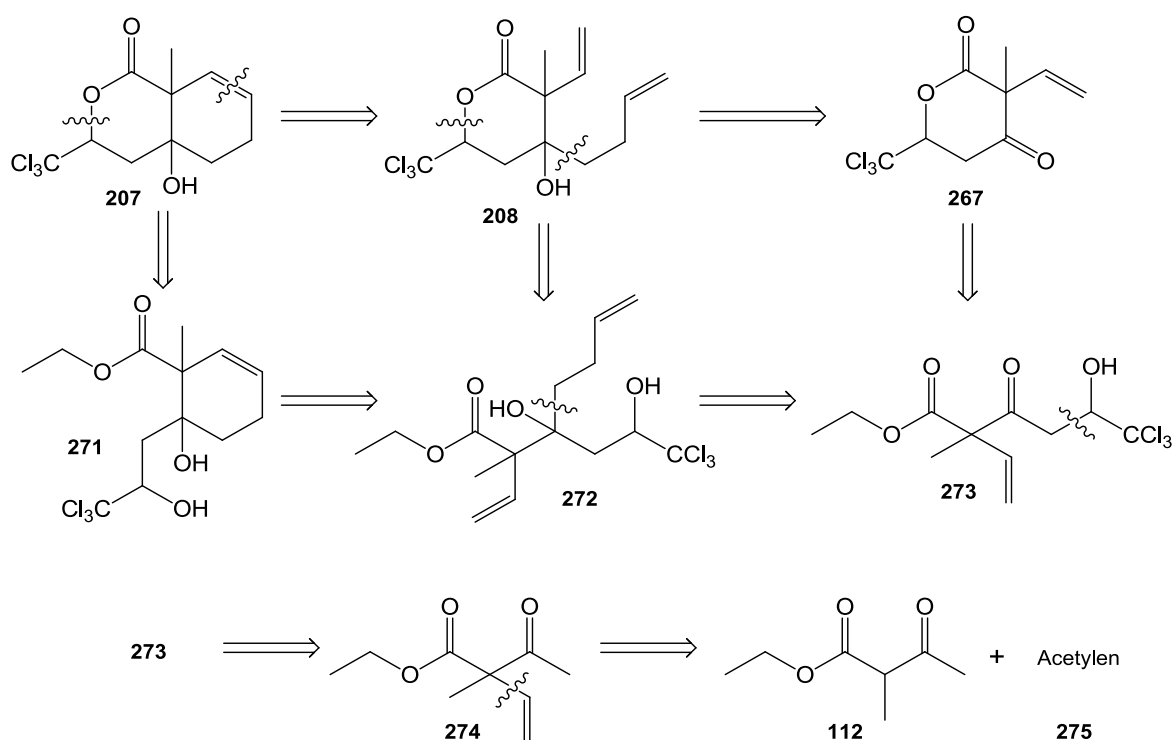


Abb. 93: Retrosynthetische Vorüberlegungen zur Synthese von **207**

Im Rahmen dieser Arbeit konnte der Ester **112** unter den erwähnten Bedingungen erfolgreich zu **274** umgesetzt werden, wobei sich der Reaktionsfortschritt gut per Gaschromatographie verfolgen ließ. Es wurde festgestellt, dass sich die Ausbeute einem Sättigungswert annähert, so dass die Reaktion nach 24h und 55% Umsatz abgebrochen wurde, da eine teilweise Zersetzung des Produkts als Konkurrenzreaktion auftrat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt in nur 22% Ausbeute erhalten (Abb. 95), wobei die Reaktionsbedingungen aber noch deutlichen Spielraum für Optimierungen lassen. Da das Edukt gleichzeitig als Solvens fungiert und sich durch Destillation zurückgewinnen lassen sollte, ist die geringe nominale Ausbeute weniger schwerwiegend.

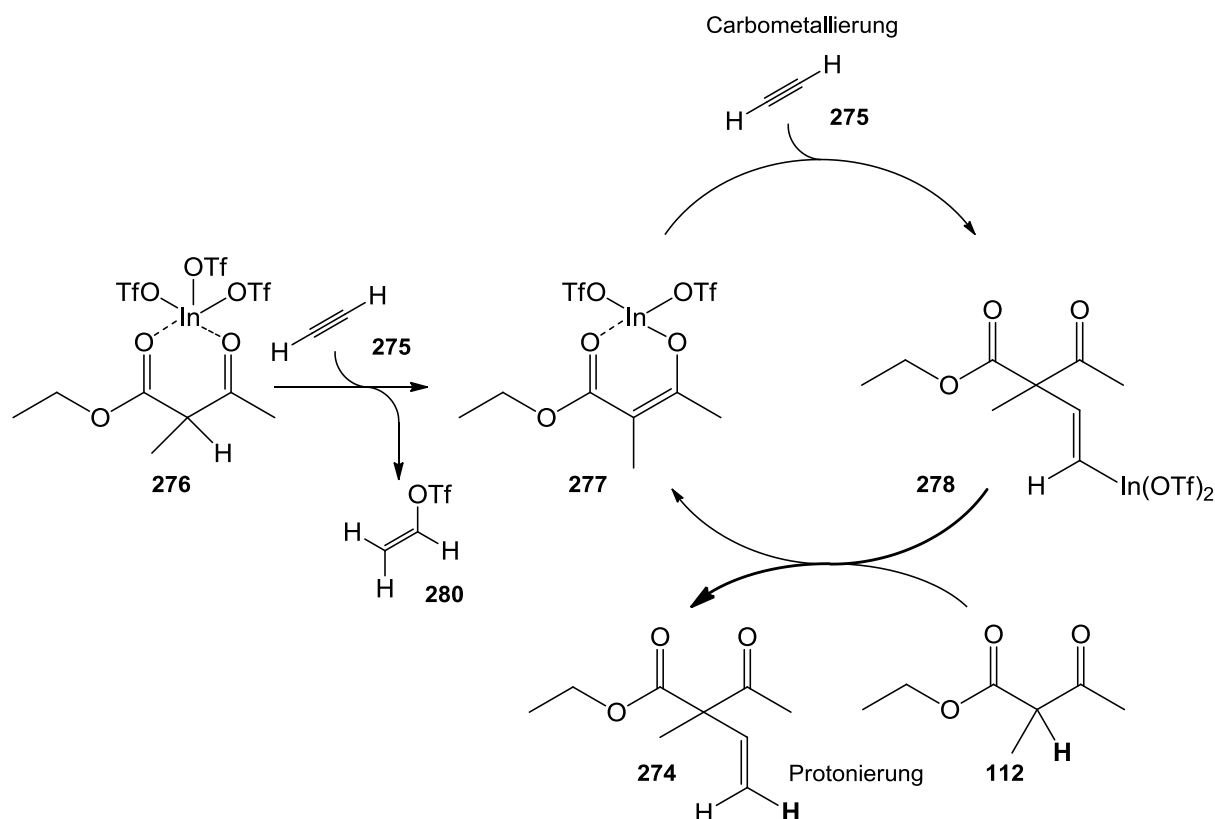
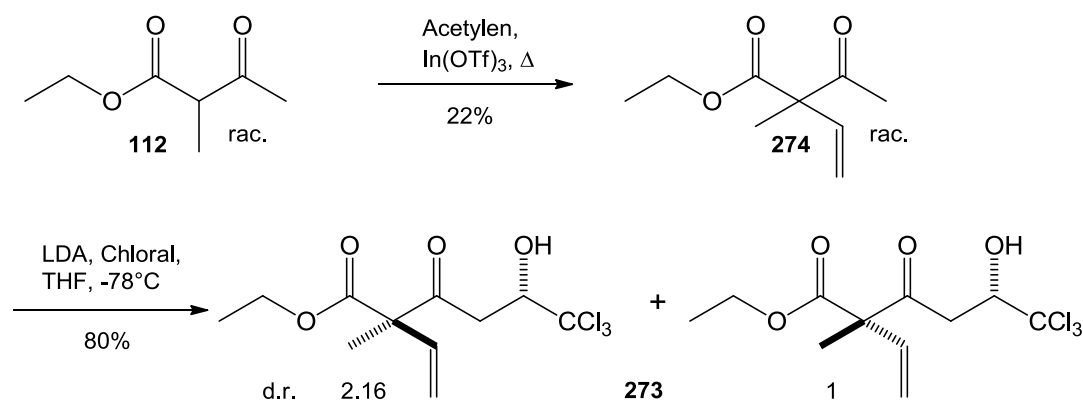
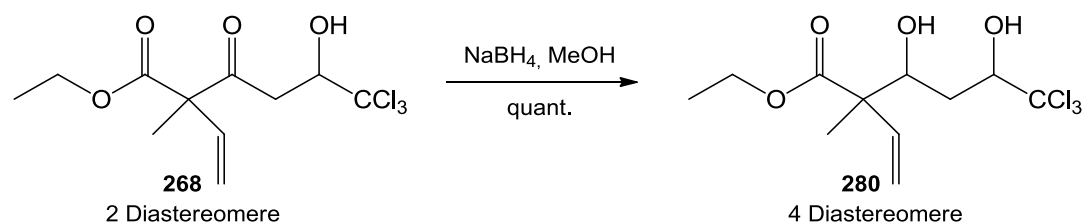


Abb. 94: Möglicher Mechanismus der Vinylierung von 112 nach NAKAMURA^[377]

Im Folgenden schließt sich eine Aldoladdition an Chloral an, wodurch der β -Keto- δ -hydroxyester **273** erhalten werden kann. Hier zeigt sich ein Vorteil dieser Syntheseroute gegenüber der in Kap 3.2 beschriebenen Synthese des Esters **97**. Da die α -Position quartärnisiert ist, kann die Ausbildung eines Enolats nur an der terminalen Methylgruppe erfolgen, wodurch der Einsatz der Dianionmethode vermieden werden kann. Bei der Wahl der Base muss umsichtig verfahren werden, da α,α -disubstituierte β -Dicarbonylverbindungen von nucleophilen Basen in einem Additions-Eliminierungsmechanismus angegriffen werden können, der bei Hydroxy- oder Alkoxybasen einer Retro-DIECKMANN-Reaktion entspricht.^[378] Aldolreaktionen mit α,α -dialkylierten β -Dicarbonylverbindungen sind bislang nur selten durchgeführt worden. Es gibt Beispiele für eine MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion unter LEWIS-saurer Katalyse^[379] und sogar eine Aldolreaktion mit Kalium-*tert*-butoxid und einem nicht-enolisierbaren Aldehyd,^[380] wobei hier der unerwünschte nucleophile Angriff der Alkoxidbase aufgrund der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe erschwert ist. Als die Base der Wahl erscheint aber LDA,^[381,382] da es nicht-nucleophil und zugleich stark

genug für eine quantitative Enolatbildung ist.^[383] Im vorliegenden Fall wurde der Ester **274** nach einer modifizierten Vorschrift von KOSKINEN bei -78°C mit LDA und Chloral in THF umgesetzt.^[381] Das Produkt **273** wurde in 80% Ausbeute als Diastereomergemisch erhalten, wobei das Diastereomerenverhältnis nach $^1\text{H-NMR}$ bei 2.2:1 liegt (38% d.e.). Die relative Konfiguration der Diastereomere wurde zu diesem Zeitpunkt nicht per NMR bestimmt, was ohnehin durch den relativ großen Abstand der stereogenen Zentren erschwert ist. Daher wurde der Ketoester mit Natriumborhydrid in Methanol bei 0°C zum Dihydroxyester **272** reduziert. Diese Reaktion verlief identisch zu der Umsetzung des Ketoesters **90** zum Hydroxyester **47**; der Umsatz war quantitativ. Aus dem Diastereomerenverhältnis der Produkte dieser Folgereaktion, deren relative Konfiguration per 2D-NOESY und Korrelation bestimmt wurde, kann darauf geschlossen werden, dass das Überschussdiastereomer des Ketoesters **273** 2,5-*anti*-Konfiguration aufweist.

Abb. 95: Synthese des Ketoesters **273**Abb. 96: Reduktion des Ketoesters **273** zum Dihydroxyester **280**

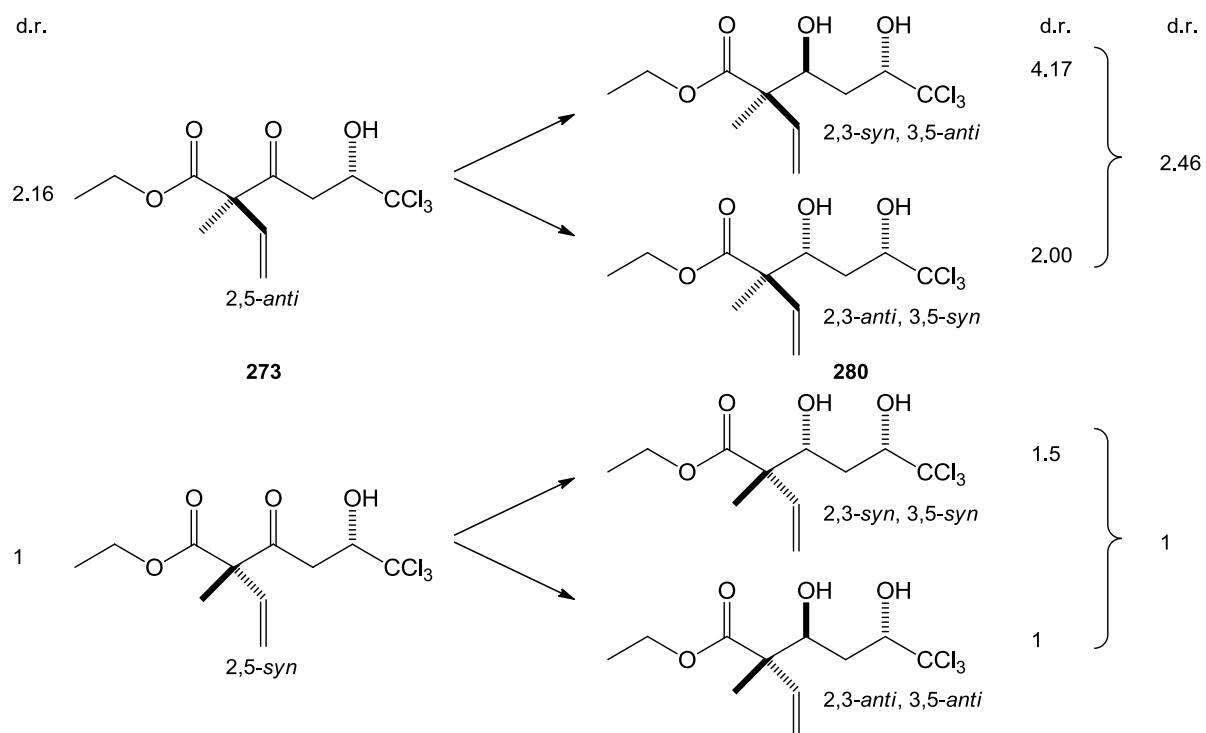


Abb. 97: Verhältnis der Diastereomere des Ketoesters **273** und des Hydroxyesters **280** sowie deren relative Konfigurationen

Die Diastereoselektivität der Reaktion lässt sich über einen sechsgliedrigen ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustand erklären,^[384] bei dem das Metallzentrum des Lithiumenolats **281** nicht nur an die beiden an der Reaktion beteiligten Carbonylgruppen koordiniert, sondern auch von dem Carboxylatrest chelatisierend koordiniert wird (Abb. 98). Ein ähnlicher Übergangszustand ist für β -Alkoxy- und β -O-Acylenolate bereits durch THORNTON beschrieben worden.^[385] Der Diastereoselektivität induzierende Faktor wäre hier der unterschiedliche sterische Anspruch der Methyl- und Vinylsubstituenten an C2. Leider ist der Einfluss des Vinylsubstituenten in Aldolreaktionen bisher nicht untersucht worden; aufgrund des geringeren Substitutionsgrads am α -Kohlenstoff der Vinylgruppe im Vergleich zur Methylgruppe scheint es aber nahezuliegen, dass Vinyl der schlankere Substituent ist.

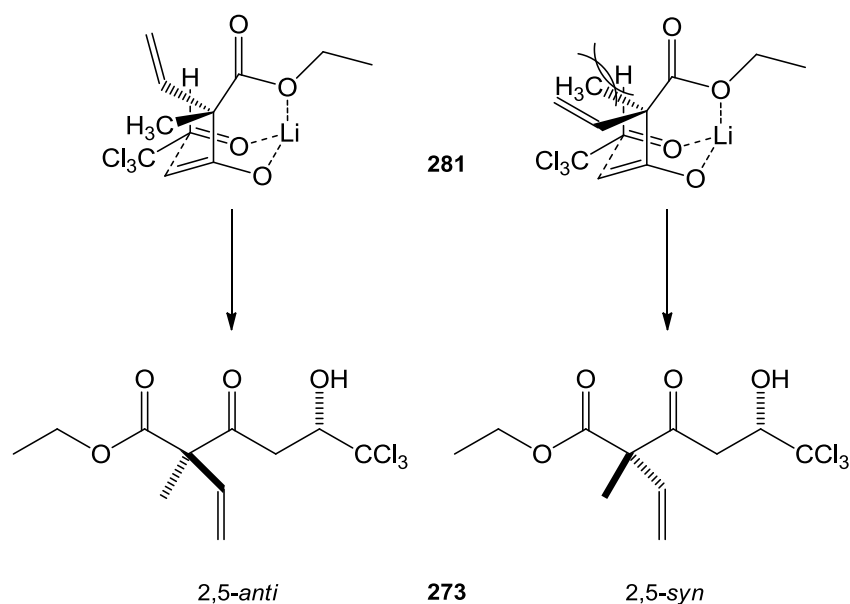


Abb. 98: Begründung der Diastereoselektivität der Aldolreaktion von **273** mit Chloral über einen modifizierten ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustand^[385]

Eine weitere Unterstützung für diese These ergibt sich bei der Reduktion von **273** zu **280**. Aus beiden Diastereomeren des Esters **273** wird dabei bevorzugt das 2,3-*syn*-Produkt gebildet. Wie für Hydroxyester **47** (Kap. 3.2.2) lässt sich auch hier die Diastereoselektivität nach dem FELKIN-ANH-Modell begründen, wenn angenommen wird, dass die Vinylgruppe schlanker ist als die Methylgruppe (vgl. Abb. 99).

Der Syntheseplan (Abb. 93) sah nun die Einführung einer Homoallylgruppe durch nucleophile Addition an den Carbonyl-Kohlenstoff der Ketogruppe des Esters **273** vor. Diese Reaktion ist im einfach alkylierten Ketoester **90** nicht ohne weiteres möglich, da das verbleibende Proton in α -Stellung besonders acide ist, was zu einer Protonierung des Organometallreagenzes und Ausbildung des gegenüber eines nucleophilen Angriffs unreaktiven Enolats führen würde.^[386] Diese unerwünschte Nebenreaktion kann im Falle des Esters **273** nicht stattfinden, was ein weiterer Vorteil dieser Syntheseroute ist.

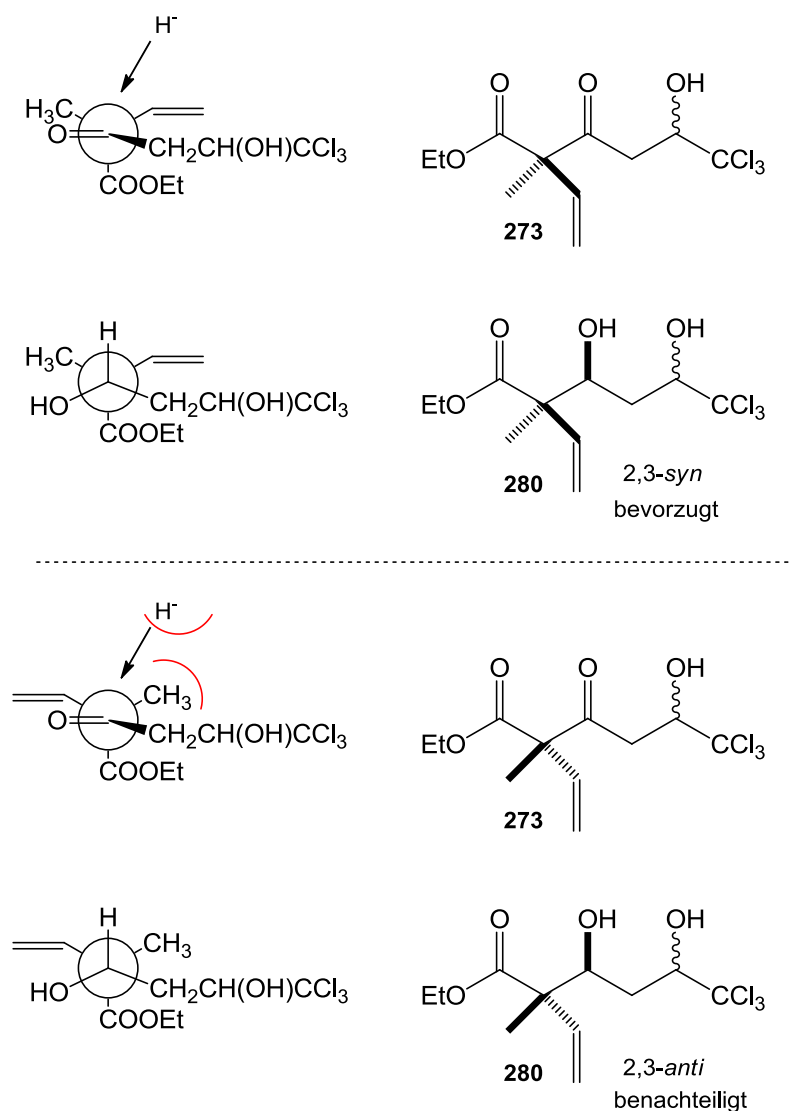


Abb. 99: Begründung der Diastereoselektivität der Reduktion des Ketoesters **273** nach dem FELKIN-ANH-Modell

Beim Umsatz von **273** mit But-3-enylmagnesiumbromid kam es nach Zugabe des ersten Äquivalents des GRIGNARD-Reagenz wie zu erwarten zunächst zur Deprotonierung der freien Hydroxygruppe. Zugabe eines zweiten Äquivalents führte aber zur unerwarteten Spaltung der Bindung zwischen C2 und C3, so dass das im Rahmen dieser Arbeit bereits synthetisierte Hydroxyketon **211** erhalten wurde (Abb. 101). Als weitere Produkte traten verschiedene einfach ungesättigte Ethylester auf, die wahrscheinlich durch partielle Umlagerung der terminalen olefinischen Doppelbindung entstehen. Diese Reaktion kann formal als Retro-Aldol-Reaktion bezeichnet werden.

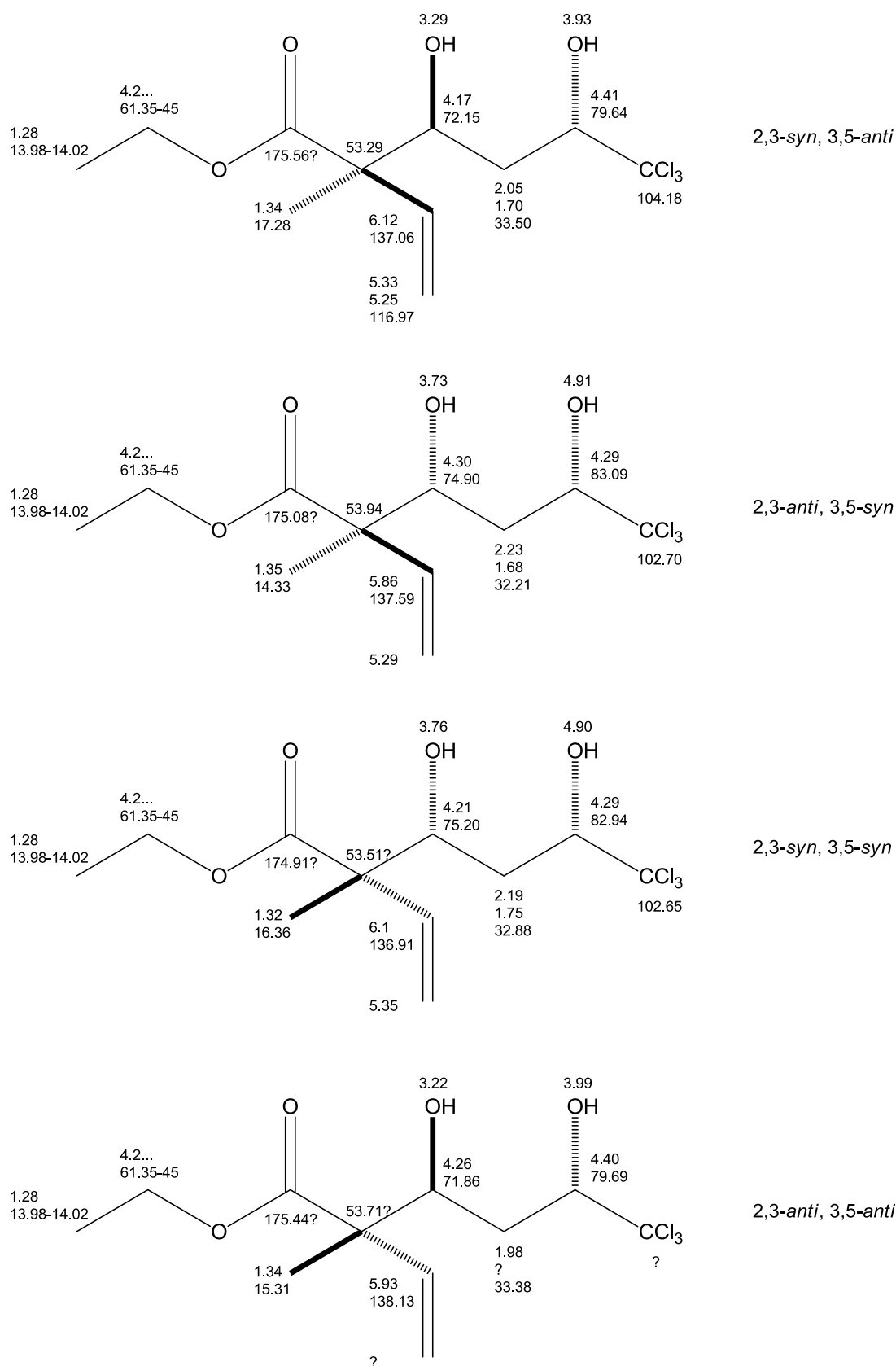


Abb. 100: ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen sowie relative Konfigurationen der Diastereomere des Hydroxyesters 280

Während Aldol-Produkte sehr häufig über die Retro-Aldol-Reaktion im Gleichgewicht mit ihren Edukten stehen, sind Beispiele für reine Retro-Aldol-Reaktionen selten.^[387,388] Additions-Eliminierungsreaktionen von Kohlenstoff-Nucleophilen an Ketonen sind ebenfalls bislang kaum untersucht worden. Ein Beispiel ist die Umsetzung von mono-pentamethylcyclodienyl-substituierten (Cp^*) Ketonen mit Organomagnesium- und Organoaluminiumverbindungen durch YORIMITSU und OSHIMA.^[389] Hier ist die Triebkraft der Reaktion die Rearomatisierung des Cp^* -Substituenten, die durch die heterolytische Spaltung der C-C-Bindung des intermediären Alkoxids ermöglicht wird. Offensichtlich ist im vorliegenden Fall die Ausbildung eines konjugierten Systems bei der Spaltung der C-C-Bindung des Alkoxids **284** ebenfalls energetisch so begünstigt, dass das gewünschte Produkt, der Dihydroxyester **272**, nicht erhalten werden kann. Zusätzlich dazu werden durch die Retro-Aldol-Reaktion die VAN-DER-WAALS-Abstoßungen zwischen den zahlreichen Alkylsubstituenten reduziert.^[390]

Um einen störenden Einfluss des Alkoholats an C5 auszuschließen, wurde die Hydroxygruppe im Ester **273** als Triethylsilylether geschützt. Bei der Umsetzung mit TESCl , DMAP und Imidazol in Dichlormethan wurde das geschützte Produkt **283** in 81% Ausbeute erhalten.^[391] Aber auch beim Umsatz dieses Produkts mit einem Äquivalent But-3-enylmagnesiumbromid kam es nach Addition an die Ketogruppe ausschliesslich zur Spaltung der C-C-Bindung, so dass in diesem Fall das TES-geschützte Derivat **288** des Hydroxyketons **211** erhalten wurde. Während diese Reaktionsfolge eine Alternative zu der in Kap. 3.3.1 vorgestellten Darstellung von **211** darstellt, ist eine C-C-Spaltung im vorliegenden Fall natürlich unbedingt zu vermeiden.

Cyclisiert man den Ketoester **273** zunächst zum Ketolacton **267** (Abb. 102), so würde bei einer anschließenden Alkenylierung die Spaltung der C-C-Bindung im Alkoxid **294** nicht mehr zu zwei Molekülen, sondern lediglich zum Esterenolat **292** führen, so dass der Entropiegewinn, der sich durch diese unerwünschte Reaktion ergibt, geringer ausfallen sollte, was die gewünschte Alkylierung ohne Bindungsspaltung eventuell attraktiver macht. Andererseits ist die Anzahl der Freiheitsgrade im Lacton **267** natürlich reduziert, so dass der Entropiegewinn allein durch die Ringöffnung diesen Vorteil wieder aufwiegen könnte.

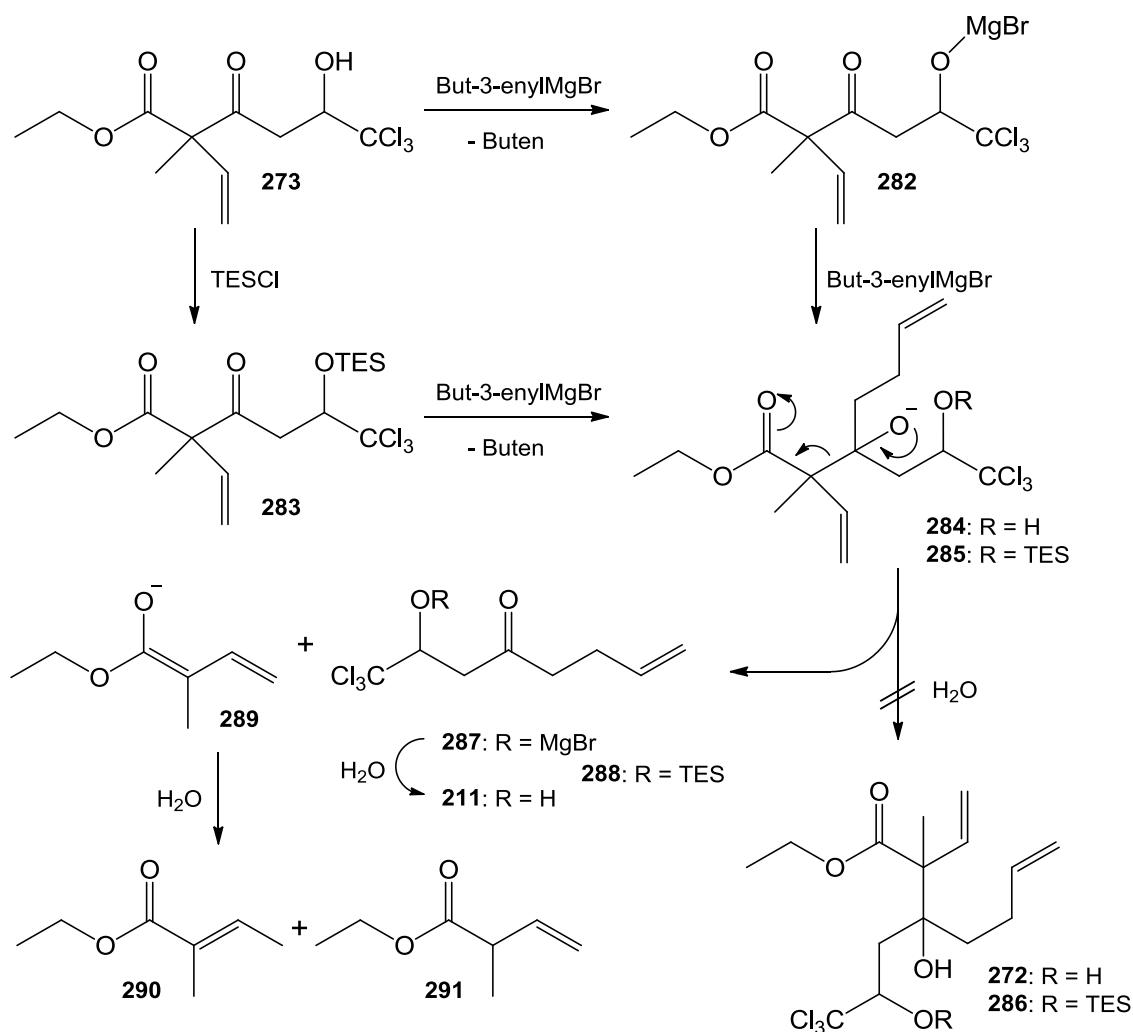


Abb. 101: Fragmentierung der Ester **273** und **283** bei der GRIGNARD-Addition

Das Esterenolat **292** ist jedoch noch aus einem anderen Grund interessant. Es ist mit Ausnahme des Gegenions identisch mit dem Enolat der vinylogenen REFORMATSKY-Reaktion aus Kap. 3.3.2 (Abb. 102). Sollte also das Gleichgewicht zwischen **292** und **294** auf der Seite des Esterenolats **292** liegen, so ist auch die Durchführbarkeit der vinylogenen REFORMATSKY-Reaktion – unabhängig von der Verfügbarkeit ihrer Edukte – mehr als fraglich.

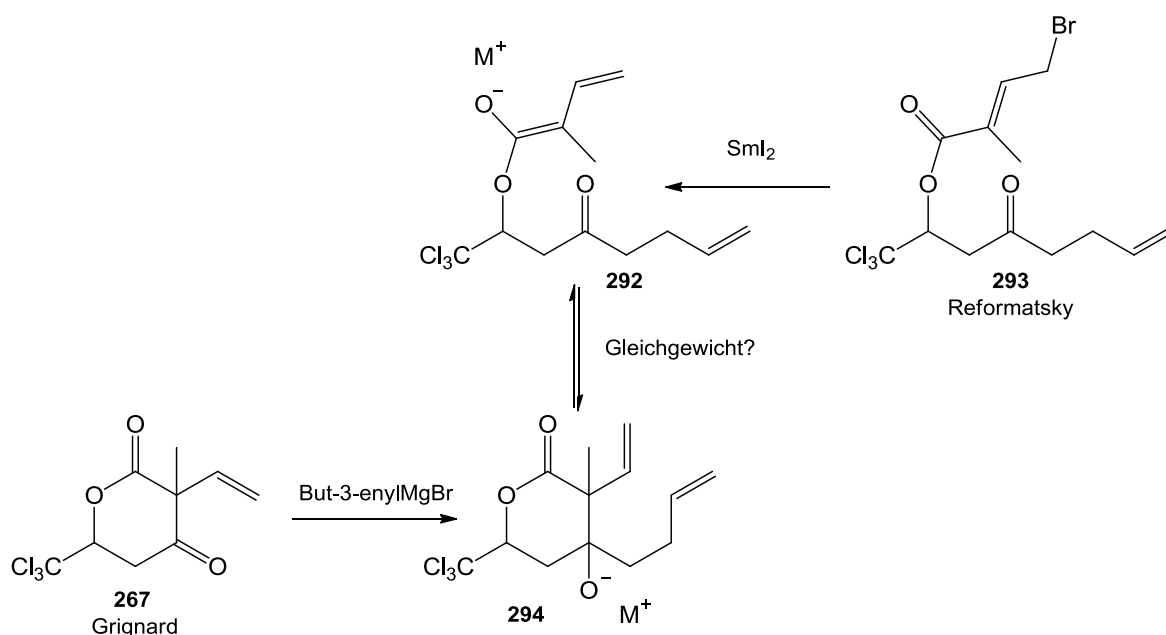


Abb. 102: Mögliches Gleichgewicht zwischen cyclischem Alkoholat **294** und offenkettigem Enolat **292**

Eine basenkatalysierte Cyclisierung des Ketoesters **273** unter Verwendung eines Gemisches von gleichen Teilen Methanol und 0.1M Natronlauge war nicht erfolgreich.^[392] Stattdessen kam es bei Raumtemperatur innerhalb von 15 Minuten zur vollständigen Zersetzung des Edukts nach dem oben diskutierten Retro-DIECKMANN-Mechanismus. Per GC/MS wurden als Produkte der im Rahmen dieser Arbeit bereits synthetisierte Methylester **121** und das bereits erwähnte Gemisch aus verschiedenen einfach ungesättigten Estern detektiert. Dagegen führte der Einsatz von 13% Trifluoressigsäure, der bei der Cyclisierung des Hydroxyesters **47** zum Lacton **46** erfolgreich war, im Fall des Ketoesters **273** zu keinerlei Umsatz des Edukts. Auch Salzsäure in THF führte weder zur sauer katalysierten Verseifung, noch zu Cyclisierung des Esters, selbst unter Rückfluss.^[393] Stattdessen wurde das Lösungsmittel unter Ringöffnung zum 4-Chlorbutanol geöffnet.

Der Ethylester **273** erwies sich also als inert unter Bedingungen, unter denen sich der *tert*-Butylester **90** längst unter Abspaltung von Isobuten ($A_{\text{AL}}1$ -Mechanismus) und Kohlendioxid zum Hydroxyketon umgesetzt hätte (Kap. 3.2.2).

Es konnte aber bereits 1945 durch LILIENFELD gezeigt werden, dass sich auch Ethylester nach dem $A_{\text{AL}}1$ -Mechanismus zur korrespondierenden Carbonsäure umsetzen lassen, wenn man sie mit Arylsulfonsäure erhitzt.^[394] Tatsächlich wurde aus dem Ketoester **273** durch Erhitzen in siedendem Benzol unter Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure das gewünschte Ketolacton **267** in 44% Ausbeute (Rohprodukts-

NMR) erhalten (Abb. 103). Als wesentliches Nebenprodukt trat unter diesen harschen Bedingungen das Dehydatisierungsprodukt, der ungesättigte Ketoester **296** auf, der sich aber leicht per Säulenchromatographie abtrennen ließ. Produkt und unumgesetztes Edukt ließen sich dagegen nicht vollständig trennen, so dass lediglich eines der zwei auftretenden Produkt-Diastereomere in ausreichender Reinheit erhalten werden konnte. Das Diastereomerenverhältnis betrug 2.9:1 (GC). Ebenso trat als Verunreinigung Ethyltosylat auf, so dass sich die Frage stellt, ob es sich bei der Reaktion tatsächlich um eine $A_{AL}1$ -Eliminierung von Ethen mit anschließender Cyclisierung handelt, oder ob der Alkoholatrest lediglich auf die Sulfonsäure übertragen wurde.

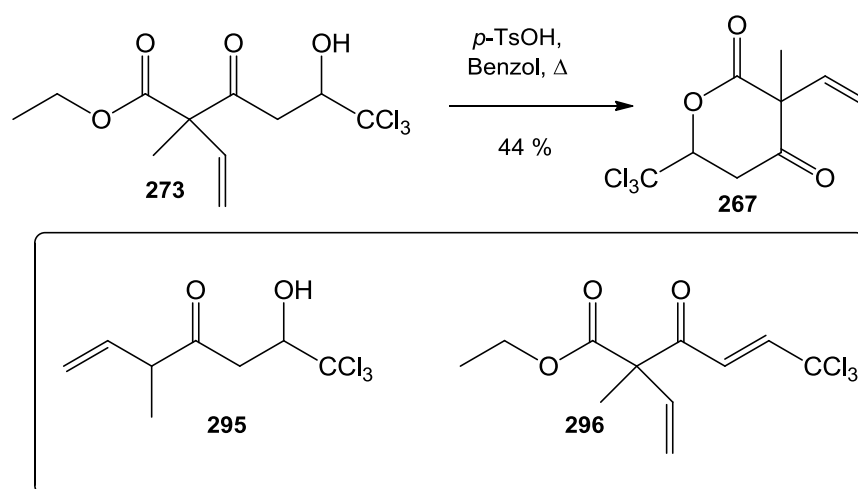


Abb. 103: Synthese des Ketolactons **267**, erwartetes Nebenprodukt **295**, gefundenes Nebenprodukt **296** (siehe Text)

Die befürchtete Decarboxylierung zum Keton **295** konnte nicht beobachtet werden, was die Beteiligung einer freien Carbonsäure weniger wahrscheinlich macht. Es gibt zwar Fälle, in denen ein quartäres Zentrum in α -Position die Decarboxylierung einer β -Ketosäure einschränken oder verhindern kann (insbesondere wenn das intermediär entstehende Keto-Enol die BREDTsche Regel verletzen würde)^[395] jedoch sind auch viele nicht-enolisierbare Ketosäuren bekannt, die leicht decarboxylieren.^[132] Allein in jüngerer Zeit ist die Decarboxylierung von α,α -disubstituierten Ketoestern in einer Reihe von Totalsynthesen eingesetzt worden, zum Beispiel von Polyanthellin A,^[396] Erythrodien^[397] und Hybocarpon.^[398]

In jedem Fall stellt der direkte Zugang zum Ketolacton **267** einen weiteren Vorteil dieser Route gegenüber der Synthese des Ketolactons **93** über eine dreistufige Reduktion-Cyclisierung-Oxidation-Sequenz dar. Da der Dihydroxyester **280** leicht

zugänglich ist, wurde zusätzlich überprüft, ob eine Cyclisierung zum Vinylvalerolacton **231** eventuell in höheren Ausbeuten als die Cyclisierung des Ketoesters **267** zum Ketolacton **93** abläuft.

Wie auch im Fall des Ketoesters führte Trifluoressigsäure zu keinerlei Umsetzung von **280**. Auch hier konnte eine erfolgreiche Cyclisierung mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol unter Erhitzen auf 80°C herbeigeführt werden (Abb. 104). Im Gegensatz zur in Kap. 3.2.5 beschriebenen Cyclisierung des Dihydroxyesters **47** kann hier Toluolsulfonsäure problemlos verwendet werden, da durch das quartäre Kohlenstoffatom in α -Position keine Dehydratisierung zum ungesättigten Lacton möglich ist. Die Ausbeute war allerdings nicht besser als bei der Synthese von **93**; das Produkt wurde in 40% Ausbeute als Gemisch aus vier Diastereomeren erhalten, die sich gemäß Abb. 105 aus den jeweiligen Diastereomeren des Edukts **280** ergeben. Als unerwartetes Nebenprodukt wurde in 15% Ausbeute der aus **280** hervorgehende Methylester **297** erhalten. Die Methylgruppe stammt aus unbekannter Quelle. Das NMR des Edukts zeigt, dass eventuell verbleibendes Methanol aus der Natriumborhydrid-Reduktion bei der säulenchromatographischen Aufreinigung von **280** vollständig entfernt wurde.

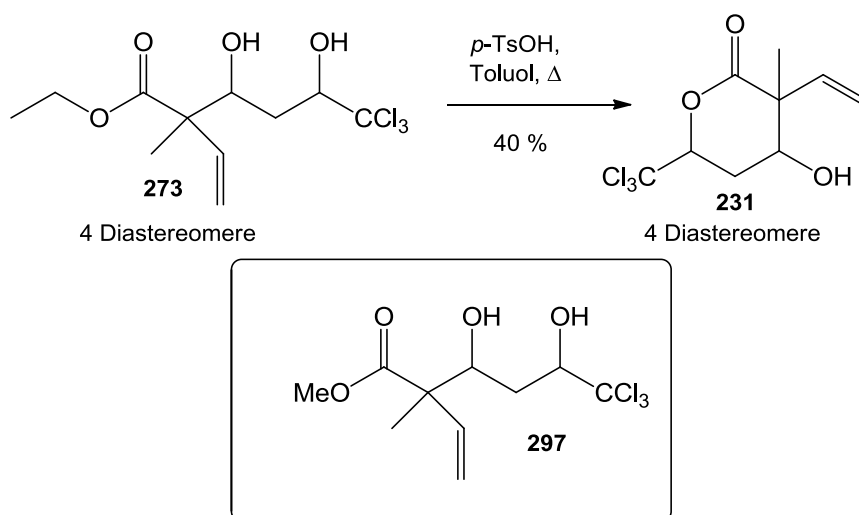


Abb. 104: Synthese des Hydroxylactons **267**, unerwartetes Nebenprodukt **297**

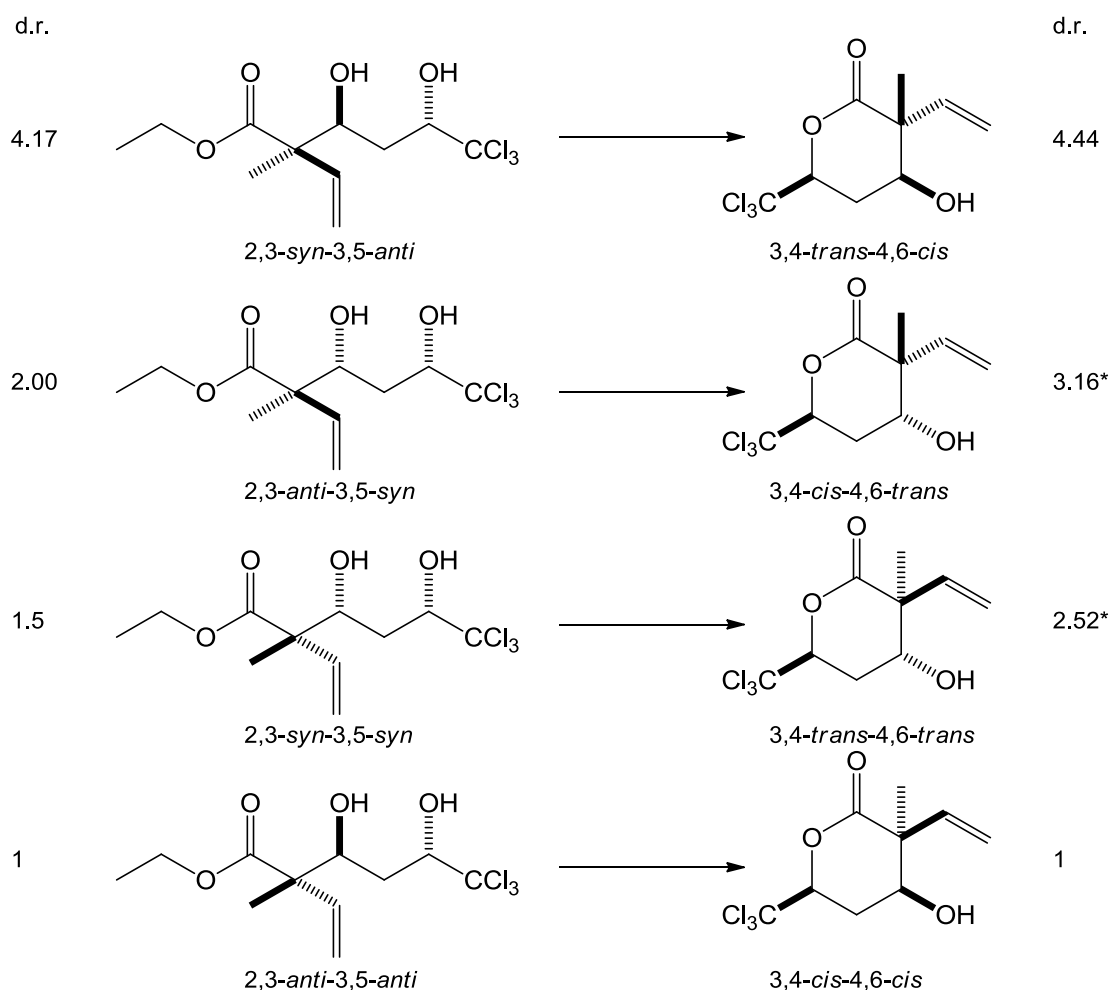
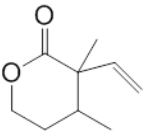
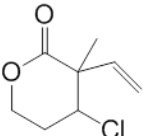
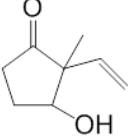
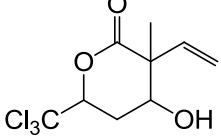


Abb. 105: Diastereomerenverhältnisse und relative Konfigurationen der Diastereomere des Ketoesters 280 und des Ketolactons 231. (*)Zuordnung unsicher, s. Text

Bei der Betrachtung der Diastereomerenverhältnisse fällt auf, dass relativ gesehen übermäßig viel 4,6-*trans*-disubstituiertes Produkt gebildet wird. Da eine Isomerisierung während der Reaktion unwahrscheinlich erscheint, bedeutet dies, dass sich die 3,5-*anti*-konfigurierten Edukt-Diastereomere nur schlecht zum 4,6-*cis*-disubstituierten Produkt umsetzen. Hier scheint die Bildung des Methylesters als unerwünschte Nebenreaktion stärker begünstigt. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass die Konfiguration des Methylesters tatsächlich hauptsächlich dem Hauptdiastereomer des Edukts (2,3-*syn*-3,5-*anti*) entspricht. Nur in geringen Mengen treten andere Diastereomere auf. Die charakteristischen chemischen Verschiebungen der Diastereomere des Lactons konnten durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie ermittelt werden. Da keine Daten zum Kern-OVERHAUSER-Effekt vorlagen, musste die relative Konfiguration der Produkt-

Diastereomere durch Vergleich der Kopplungskonstanten und Korrelation mit den für das Hydroxylacton **46** ermittelten chemischen Verschiebungen sowie anderen konformativ fixierten Systemen ermittelt werden.^[399–404] Die 4,6-*cis*-Disubstitution lässt sich aus dem Auftreten großer 3J -Kopplungskonstanten (11.6 Hz; 11.9 Hz) zwischen den Protonen an C4 bzw. C6 und dem axialen Proton an C5 im Unterschußdiastereomer ableiten, da beide Multipletts deutlich zu erkennen und nicht überlagert sind. Es zeigt sich wieder die charakteristische Hochfeldverschiebung für die Signale der 4,6-*cis*-Diastereomere gegenüber denen der 4,6-*trans*-Diastereomere (4.87 ppm; 4.57 ppm//5.16 ppm; 5.16 ppm), die auch schon im Hydroxylacton **46** gefunden worden ist (Kap. 3.2.5). Die relative Konfiguration von C3 und C4 ließ sich nur durch Korrelation ermitteln, da kein zusammenhängendes Spinsystem vorliegt. Die Referenzverbindungen und das Verhältnis der jeweiligen ^{13}C -Shifts sind in Tabelle 5 aufgeführt. Damit konnte dem Hauptdiastereomer die 3,4-*trans*-Konfiguration zugeordnet werden. Für die 4,6-*trans*-konfigurierten Diastereomere war eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration zwischen C3 und C4 nicht möglich, da sich hier die Verschiebungen der betreffenden Kohlenstoffatome stark ähneln. Aus dem Diastereomerenverhältnis der Edukte ließe sich eine 3,4-*cis*-Konfiguration für das im Überschuss vorhandene 4,6-*trans*-Diastereomer ableiten (*, s. Abb. 105). Zur eindeutigen Bestimmung sind aber weitere Untersuchungen nötig. Die Diastereomere lassen sich teilweise per Säulenchromatographie voneinander trennen. Dabei fällt auf, dass die 4,6-*trans*-disubstituierten Isomere etwas unpolarer sind, und somit früher eluieren. Der aus **280** hervorgehende Methylester **297** wird dagegen in beiden Produktfraktionen gefunden und konnte daher nicht abgetrennt werden.

Tabelle 5: Korrelation der ^{13}C -NMR-Verschiebungen von Modellverbindungen mit denen des Hydroxylactons **231**.

				
	298	299	300	231 , Haupt-Diastereomer
α -Methyl-C	t	t	t	h
α -Vinyl-C	k. A.	h	k. A.	t
α -C	k. A.	h	k. A.	t
β -C	k. A.	h	k. A.	t
Quellen	[403,404]	[401,402]	[400]	
Vergleich der <i>cis</i> -Diastereomere mit den <i>trans</i> -Diastereomeren, bzw. des Überschußdiastereomers von 231 mit dem Unterschusdiastereomer t: Tieffeldverschiebung des ^{13}C -Shifts des <i>cis</i> -Diastereomers/Überschusdiastereomers, h: Hochfeldverschiebung. k.A.: keine Angabe in den angegebenen Quellen				

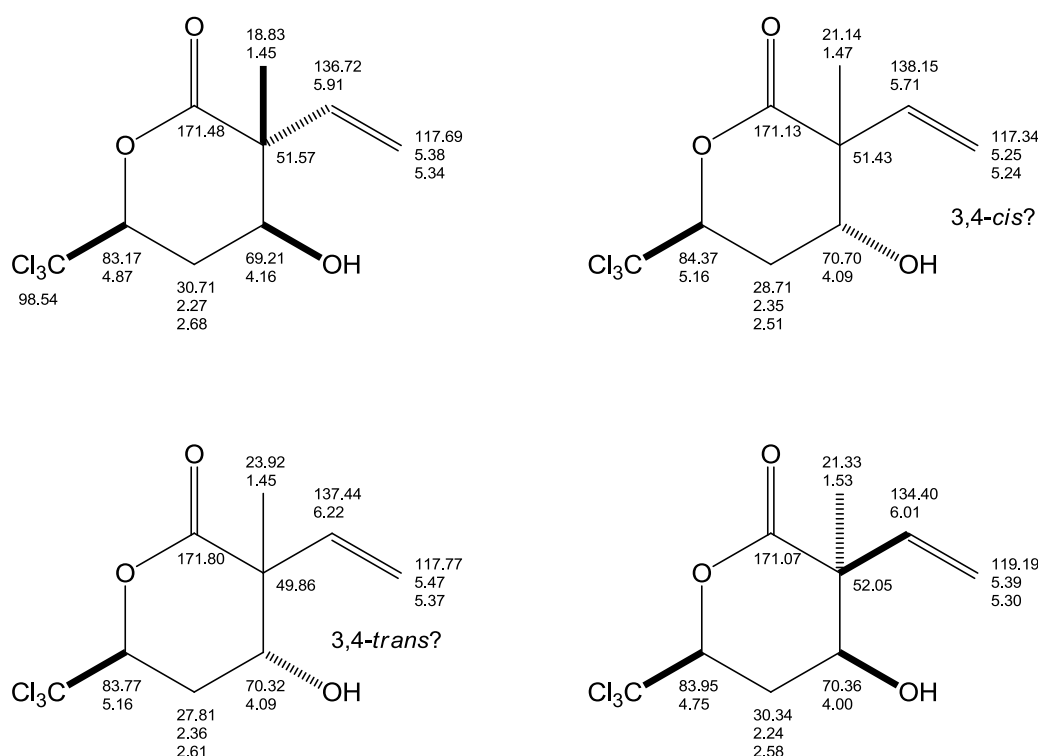


Abb. 106: ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen und relative Konfiguration der Diastereomere des Hydroxylactons **231**

Da die Ausbeute der Cyclisierungsreaktion durch die Reduktion der Ketogruppe nicht gesteigert werden konnte, wurde kein Versuch einer Reoxidation des Hydroxylactons **231** zum Ketolacton **267** unternommen. Oxidationsmittel der Wahl wäre vermutlich auch hier das JONES-Reagenz, wie für die Oxidation von **46** zu **93** in Kap. 3.2.7 beschrieben.

Die abschließende Alkylierung des Ketolactons **267** mit But-3-enylmagnesiumbromid analog zur erfolglosen Alkylierung des Esters **273** wurde bei -78°C durchgeführt, um die Selektivität der Reaktion zu erhöhen. Durch den Einsatz niedriger Temperaturen konnten in der Vergangenheit zumindestens Oxy-COPE-Umlagerungen^[356,405] und die bereits erwähnte Cp^* -Rearomatisierung^[389] auf der Stufe des Alkoxids gestoppt werden. Außerdem wurde ein unpolares Lösungsmittel (Toluol) verwendet, da erwartet wurde, dass eine geringere Polarität zu einer stärker kovalenten Magnesium-Alkoxid-Bindung führt, und so eine Dissoziation des Alkoholats bis zur sauren wässrigen Aufarbeitung unterbunden wird.^[406] Trotzdem kam es nach Aufarbeitung der Reaktion zu einem komplexen Produktgemisch. Tatsächlich scheint sich nach Analyse der Reaktion per GC/MS der Anteil an Eliminierungsprodukt in Grenzen zu halten. Dafür trat diesmal hauptsächlich die GRIGNARD-Reduktion des Ketolactons

zum Hydroxylacton **231** auf. Diese ist bevorzugt, wenn die elektrophile Ketofunktion sterisch stark gehindert ist. Außerdem muss das GRIGNARD-Reagenz mindestens ein Proton in β -Position besitzen, welchen im Zuge der Reaktion über einen sechsgliedrigen Übergangszustand auf den Carbonylkohlenstoff übertragen wird (Abb. 107).^[407,408]

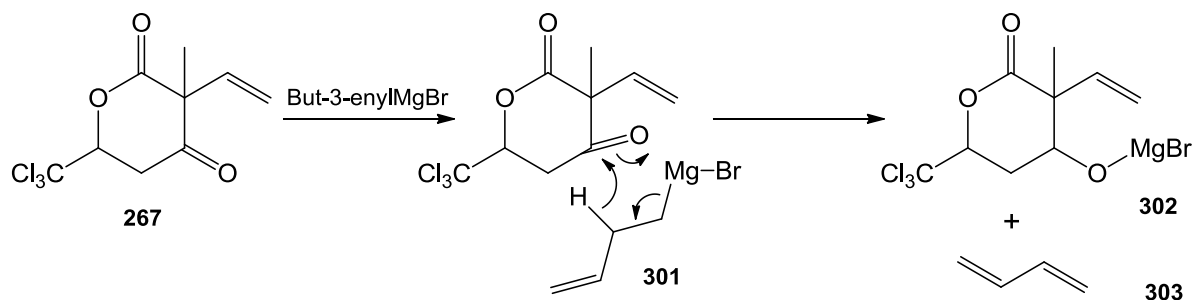


Abb. 107: Mechanismus der GRIGNARD-Reduktion am Beispiel der Umsetzung von **267** mit But-3-enylmagnesiumbromid^[408]

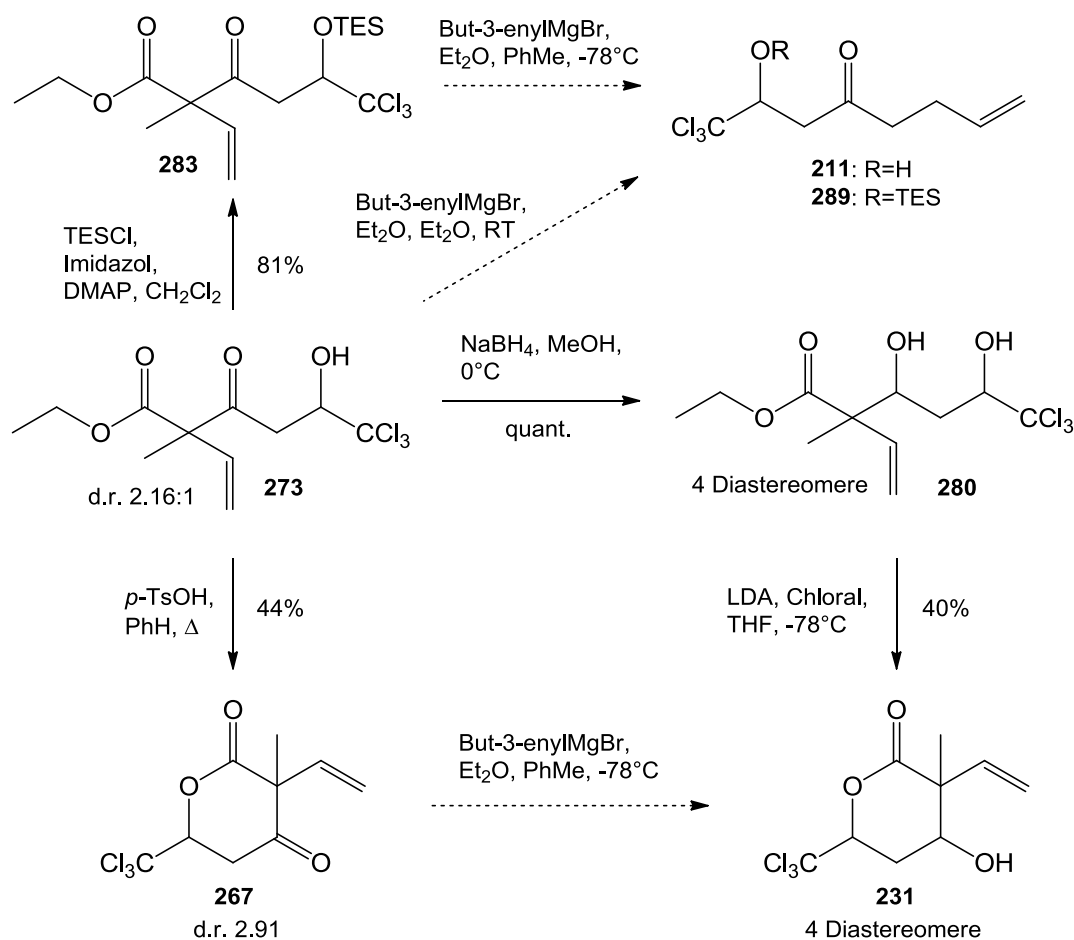


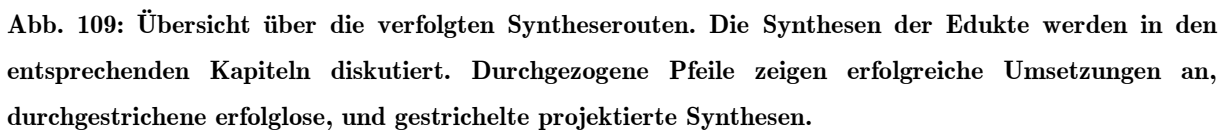
Abb. 108: Synthese der Lactone **231** und **267** und unerwünschte Nebenreaktionen bei der Alkenylierung (gestrichelte Reaktionspfeile)

Da Lithium-Sauerstoff-Bindungen in Alkoxiden und Enolaten im Mittel kürzer sind als vergleichbare Magnesium-Sauerstoff-Bindungen,^[409,410] insbesondere wenn die Aggregate schlecht solvatisiert sind,^[410] wurde ferner versucht, das Lacton **267** in einer Modellreaktion mit *n*-Butyllithium in Pentan/Hexan umzusetzen. Dabei wurde bei -78°C gearbeitet, um Reduktion und Enolisierung möglichst zu unterdrücken, die bei Lithiumalkylen häufiger auftreten.^[411] Es wurde jedoch keine Reaktion festgestellt. Im Rahmen dieser Arbeit konnten keine weiteren Studien zur Alkylierung des Ketolactons **267** mehr angestellt werden. Es finden sich in der Literatur jedoch durchaus erfolgreiche Alkylierungen von α,α -disubstituierten β -Ketoestern. Dabei wurden neben GRIGNARD-Verbindungen^[388,412] auch Organolithium-Verbindungen^[413] und Zink-Alkyle^[414] eingesetzt.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten in Methylacetatextrakten von *C. sigillata* weitere sechs dem durch BRASSE isolierten Sigillin strukturanaloge polychlorierte Naturstoffe identifiziert werden. Diese stehen im Einklang mit einem hier postulierten möglichen Biosyntheseweg, der jedoch nicht verifiziert werden konnte, da sich der Produzent dieser Sekundärmetaboliten, möglicherweise ein Endosymbiont, nicht identifizieren ließ. Es wurde jedoch ein psychrotrophes Bakterium (*Pseudomonas fragi*) aus *C. sigillata* isoliert.

Eine Bestätigung der aufgestellten Strukturvorschläge für die Stammverbindung Sigillin oder einen ähnlichen Metaboliten per Totalsynthese konnte in dieser Arbeit noch nicht erreicht werden. Es konnten jedoch wertvolle Erkenntnisse zur Struktur und Reaktivität von Zwischenstufen gewonnen werden. Die von NAGRODZKA ausgearbeitete Synthese des α,β -ungesättigten Lactons **91** konnte so modifiziert werden, dass zu Testzwecken nicht mehr das enantiomerenreine Trichlorpropiolacton **116** verwendet, sondern das günstigere *tert*-Butylacetat verwendet wird. Ebenso ersetzt diese Syntheseroute die ausbeutenarme Darstellung von racemischem Ester über die WEILER-Dianionmethode. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte auch die Ausbeute der CLAISEN-Esterkondensation zur Synthese des Ketoesters **90** deutlich gesteigert werden (87%, zuvor 65%). Zudem wurde erstmals reproduzierbar eine Lactonisierung eines α -methylierten δ -Valerolactons mit δ -ständiger Trichlormethylgruppe unter Retention eines Sauerstoffsubstituenten in β -Position durchgeführt. Diese Reaktion wurde von NAGRODZKA nur sporadisch und in geringer Ausbeute (13% für Hydroxylacton **46**, 14% für Ketolacton **93**) beobachtet, während dort die als Hauptprodukte das Eliminierungsprodukt **91** bzw. das Decarboxylierungsprodukt **95** auftraten.



125

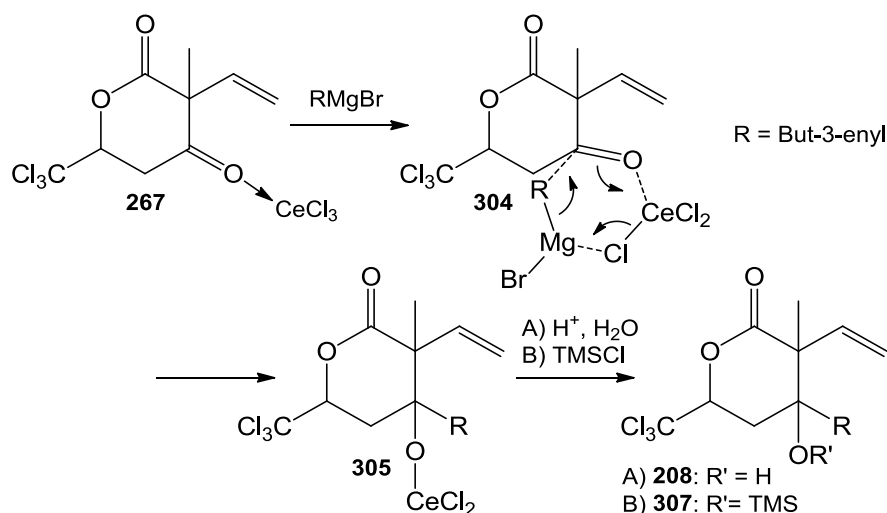
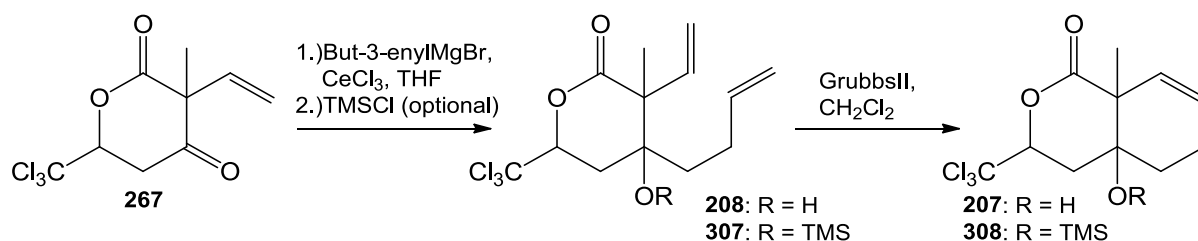
Ketoesters **90** sollten die beiden jeweils 4,6-*cis*- und 4,6-*trans*-konfigurierten Diastereomerenpaare des Lactons **46** selektiv zugänglich sein. Zwei weitere Syntheserouten komplementieren diesen Zugang zum Hydroxylacton **46**. Während eine regioselektive Öffnung des Epoxids **135** nicht möglich war, führte eine MICHAEL-Addition von Bis(phenyldimethylsilyl)lithiumcuprat an das α,β -ungesättigte Lacton **91** nach anschließender TMAO-FLEMING-Oxidation selektiv zum 3,4-*cis*-4,6-*trans*-konfigurierten Hydroxylacton **46**. Mit deutlich weniger Stufen kam die Synthese des Hydroxylactons durch C-C-Verknüpfung aus. Während verschiedene Methoden zur regioselektiven Generierung des Esterenolats scheiterten, führte schließlich eine Samarium(II)iodid-vermittelte intramolekulare REFORMATSKY-Reaktion zum gewünschten Produkt. Es wurden (entsprechend den von MOLANDER aufgestellten Regeln zur Diastereoselektivität) bevorzugt die 4,6-*trans*-konfigurierten Diastereomere erhalten. Die Konfiguration des Stereozentrums an C3 zeigt eine teilweise Abhängigkeit von der Konfiguration des Edukts, was auf einen substratkontrollierten Chiralitätstransfer hinweist, der für diese Reaktion bisher nicht bekannt ist.. Darüber hinaus konnte im Rahmen dieser Arbeit erstmals eine Ytterbium(II)iodid-vermittelte REFORMATSKY-Reaktion durchgeführt werden, allerdings mit geringerer Diastereoselektivität.

Durch Modifikation des Substrats der REFORMATSKY-Reaktion konnte ein direkter Zugang zum β -homoallylsubstituierten Hydroxylacton **209** erhalten werden. Das Edukt **210** wurde durch Veresterung von 2-Brompropionsäure mit dem Alkohol **211** dargestellt. Dieser wurde zunächst racemisch über eine sechsstufige Syntheseroute dargestellt, durch die prinzipiell auch β -Hydroxylactone mit anderen β -Alkylsubstituenten zugänglich sein sollten. Schließlich gelang aber auch eine hochsubstratspezifische stereoselektive Synthese des Alkohols aus dem Propiolacton **116** über eine Tandem-1,2-1,4-Divinylierung unter Ringöffnung. Dadurch ist **210** enantiomerenrein in einer zweistufigen Synthese zugänglich.

Eine vinyloge REFORMATSKY-Reaktion, die ausgehend vom 4-Bromtiglinsäureester **254** zum α -vinylsubstituierten Hydroxylacton **231** führen sollte, war nicht möglich, da es nicht gelang, einen geeigneten Zugang zum Edukt der Reaktion zu finden. Daher wurde die Vinylgruppe durch eine formale Insertion von Acetylen in die α -C-H-Bindung von α -Methylacetessigsäureethylester **112** unter Indium(III)-Katalyse eingeführt. Durch das quartäre α -Kohlenstoffatom im Produkt **274** konnte dieses mit einem Äquivalent Base und Chloral zum Ketoester **273** umgesetzt werden, der im

Vergleich zum Ketoester **90** deutlich unempfindlicher gegenüber Decarboxylierung war. Analog zum Hydroxyester **47** wurde der Hydroxyester **280** erhalten, der bei der sauren Cyclisierung nicht zum α,β -ungesättigten Lacton eliminieren konnte und daher das Hydroxylacton **231** ergab. Ebenso konnte der Ketoester **273** direkt zum vinylierten Ketolacton **267** umgesetzt werden. Der Versuch einer Homoallylierung in β -Position mit But-4-enylmagnesiumbromid führte beim Ketoester **273** zu einer unerwarteten Retro-Aldol-Reaktion, während beim Ketolacton **267** statt der Bildung des gewünschten dialkenylierten Hydroxyvalerolactons **208** hauptsächlich GRIGNARD-Reduktion zu **231** auftrat. Eine Ringschlussmetathese zwischen Vinyl- und Homoallylsubstituent zum Aufbau des alicyclischen Molekülfragments im Schlüsselintermediat **207** konnte daher im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr realisiert werden.

Die Reduktion, die bei der Umsetzung von **267** mit GRIGNARD-Reagenzien auftritt, könnte durch den Zusatz von LEWIS-sauren Metallsalzen deutlich zugunsten der gewünschten Additionsreaktion herabgesetzt werden. Die LEWIS-Säure koordiniert dabei an die Carbonylgruppe des Substrats und aktiviert sie so gegenüber einem Angriff des GRIGNARD-Reagenzes (Abb. 110).^[415] Während früher zunächst Magnesiumbromid,^[416] Lithiumperchlorat oder Tetrabutylammoniumbromid als Elektronenpaarakzeptoren eingesetzt wurden,^[417] zeigten jüngere Arbeiten, dass die Trichloride der frühen Lanthaniden (La, Ce, Nd) besonders gut geeignet sind. Dies liegt zum einen an ihrer hohen Oxophilie, zum anderen aber auch daran, dass ihre Metallorganyle, die sich *in situ* bei der Umsetzung mit GRIGNARD-Reagenzien bilden, besonders nucleophil und wenig basisch sind.^[418,419] Am häufigsten wird Cer(III)chlorid eingesetzt.^[418,420] Da das resultierende Alkoxid eine starke Sauerstoff-Cer-Bindung aufweist, könnte so möglicherweise eine Retro-Aldol-Reaktion bis zur wässrigen Aufarbeitung des Reaktionsgemischs zu Produkt **208** vermieden werden. Alternativ dazu könnte durch zeitverzögerte Zugabe eines Trialkylsilylhalogenids (z.B. TMSCl) auch ein Silicium-Metallaustausch stattfinden und sich ein dauerhaft stabiles, silylgeschütztes Additionsprodukt (**307**) bilden, welches dann durch Ringschlussmetathese zu **308**, dem Analogon des Schlüsselintermediats **207** umgesetzt werden könnte (Abb. 111).

Abb. 110: Mechanismus der Cer(III)-vermittelten GRIGNARD-Reaktion zur Synthese von **208**Abb. 111: Synthesevorschlag zur Darstellung von Bicyclus **207** aus Lacton **267**

Der Nachteil dieser Syntheseroute ist die fehlende Stereoselektivität. Das Edukt der Syntheseroute, Methylacetessigsäureethylester **112**, besitzt zwar ein stereogenes Zentrum an C2, isomerisiert aber über sein Enol-Tautomer und kann somit nicht enantiomerenrein eingesetzt werden. Bei der Vinylierung bildet sich in jedem Fall ein Racemat. Die direkte Vinylierung mit Acetylen ermöglicht es (bisher) nicht, die Vinylgruppe stereoselektiv in **112** einzuführen. Bei der anschließenden Aldolreaktion mit Chloral zu Ketoester **273** zeigte sich zwar eine schwache Diastereoselektivität, jedoch zugunsten des unerwünschten Diastereomers.

Eine mögliche Alternative zu dieser Syntheseroute wäre die Vinylierung von **209** in α -Position, die ebenfalls direkt zu **208** führen würde (Abb. 112). Aufgrund der geringen Acidität des α -Protons im Vergleich zum α -Proton im Methylacetessigsäureethylester **112** scheidet die dort angewandte LEWIS-sauer katalysierte Vinylierung mit Acetylen als mögliche Methode aus. Ohnehin erscheinen die dort verwendeten Reaktionsbedingungen zu drastisch für die leicht eliminierende Hydroxfunktion in **209**. Daher muss vermutlich auf eine zweistufige Vinylierung, zum Beispiel durch die in Kap. 3.3.3 diskutierte Addition von Phenylselenoacetaldehyd mit anschließender

Eliminierung zum Olefin zurückgegriffen werden. Da hierzu die bei der Aldol-Addition resultierende Hydroxyfunktion mit Mesylchlorid umgesetzt wird, wäre es zweckmäßig, vor der Aldolreaktion die tertiäre Hydroxyfunktion zu schützen. Es gibt allerdings bisher keine Beispiele für eine erfolgreiche Aldoladdition an β -Alkoxy- oder β -Siloxylester oder Lactone, und nur ein Beispiel für eine Aldoladdition an einen β,β -Dialkoxyester.^[421] Dies könnte in der geringeren Nucleophilie dieser Spezies im Vergleich zu β -unsubstituierten Carboxylverbindungen begründet liegen, die durch den $-I$ -Effekt der Etherfunktion hervorgerufen wird.

Eine vielfach erprobte Alternative ist dagegen, die Hydroxyfunktion ungeschützt zu lassen. Durch den Einsatz von zwei Äquivalenten Base wird so das Dianion der β -Hydroxycarboxylverbindung gebildet.^[422] Das Alkoxid induziert einen $+I$ -Effekt, welcher die Elektronendichte am α -Kohlenstoff erhöht und so die Nucleophilie des Enolats steigert. Diese Aldolreaktion funktioniert auch mit nicht-aktivierten Aldehyden^[295,423] und ist sowohl für offenkettige Ester^[422,424] als auch für Lactone^[295,423,425] belegt. Ein Alkylsubstituent am α -Kohlenstoff erschwert Aldolreaktionen zwar,^[426] unterbindet sie aber nicht zwangsläufig.^[424] Die Diastereoselektivität dieser Reaktion ist für eine spätere enantioselective Synthese des Sigillins entscheidend. Die relative Konfiguration an C4 entspricht in den im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Diastereomeren des Lactons **209** zwar nicht der postulierten Orientierung der Hydroxygruppe im Zielmolekül, dies ist aber unerheblich, da diese im späteren Verlauf der Synthese ohnehin temporär eliminiert wird. Ebenso ist die Orientierung der Methylgruppe an C3 des Edukts unwichtig, da die Stereoinformation während der Aldolreaktion durch Enolatbildung verlorengeht. In allen bisher untersuchten Fällen erfolgt der Angriff des Aldehyds auf der dem Alkoholat abgewandten Seite,^[295,423,425,427] was im Zwischenprodukt **310** zur gewünschten Konfiguration an C3 führen würde. In diesen Fällen handelt es sich aber um sekundäre Alkohole, so dass der Angriff von der Rückseite nicht durch Alkylsubstituenten behindert wird. Sind lediglich sterische Faktoren für die Diastereoselektivität der Aldolreaktion verantwortlich, so ist die Diastereoselektion vermutlich abhängig vom Assoziationsgrad zwischen dem Alkoxid und eventuellen Metallkation-Aggregaten, die den Angriff von der dem Alkoxid zugewandten Seite blockieren könnten. Bezüglich der resultierenden Konfiguration am exocyclischen α -Kohlenstoff zeigt sich in den bisher untersuchten Fällen nur eine geringe Diastereoselektivität, so dass die Bildung von Diastereomeren zu erwarten ist. Die

betreffende exocyclische Hydroxyfunktion wird allerdings im Folgenden eliminiert, so dass auch im Rahmen der stereoselektiven Synthese des Sigillins (4) beide Isomere weiter umgesetzt werden können.

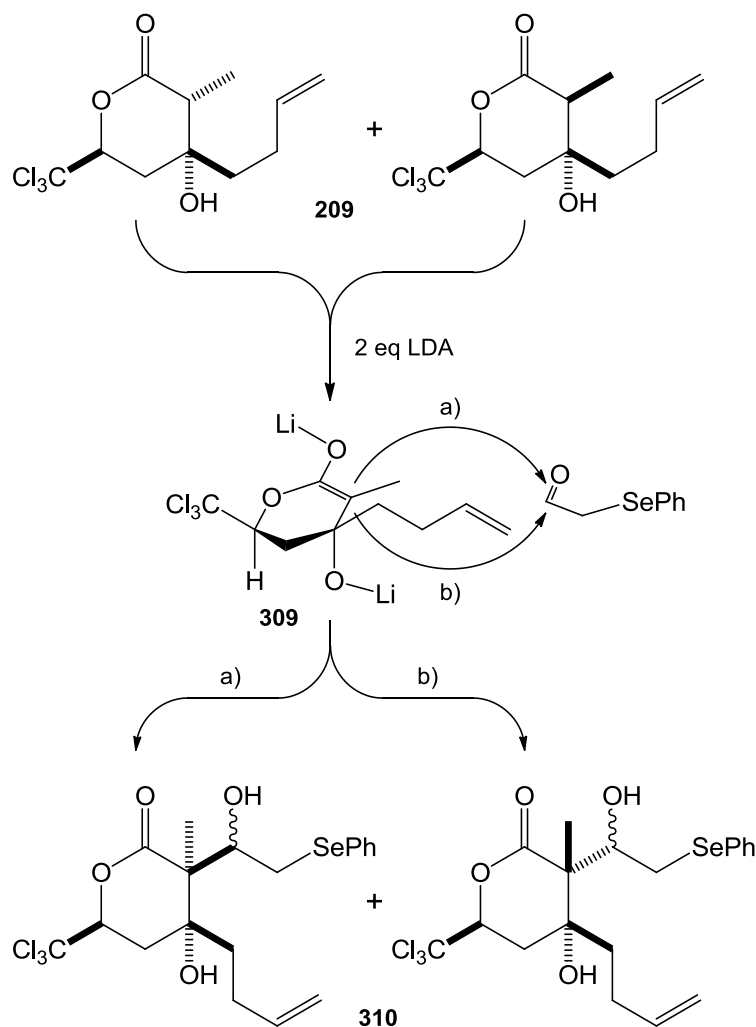


Abb. 112: Beide Diastereomere des Hydroxylactons 209 führen zum gleichen Enolat 309. Weg a) sterischer Einfluß des Lithiumalkoxids überwiegt, gewünschtes Produkt. Weg b) sterischer Einfluß der Alkylgruppe überwiegt, unerwünschtes Produkt.

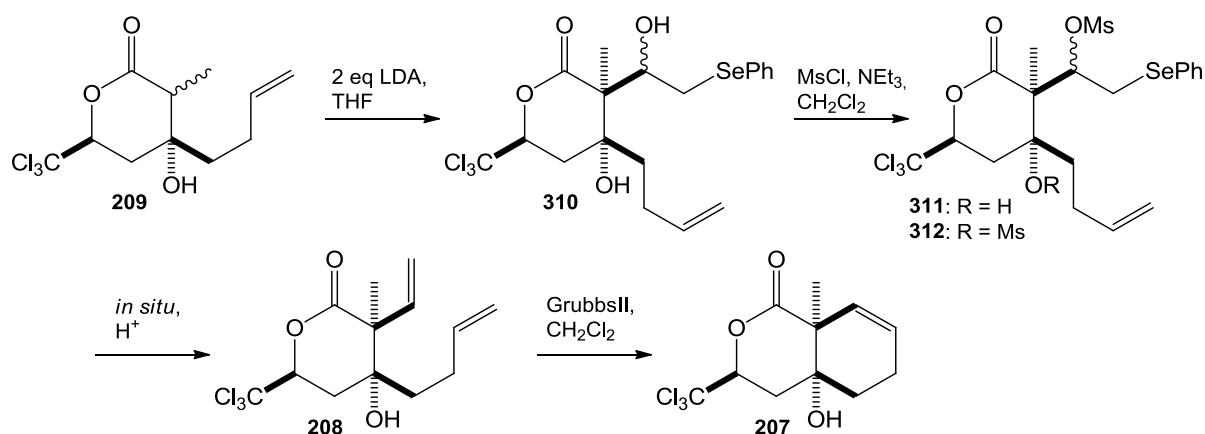


Abb. 113: Synthesevorschlag zur diastereoselektiven Darstellung von Bicyclus **207** aus Hydroxylacton **209**

Dabei bleibt zu hoffen, dass Mesylchlorid bevorzugt mit der sekundären, exocyclischen Hydroxyfunktion und nicht mit der tertiären, endocyclischen Funktion reagiert. Selbst im Falle einer Konkurrenz der beiden funktionellen Gruppen sollte jedoch das β -Phenylselenylmesylat unter Basenkatalyse leichter zum Olefin eliminieren als das endocyclische Mesylat, so dass das dialkenylierte Hydroxylacton **208** erhalten werden kann. Es müßte aber gegebenenfalls in wenig polaren Lösungsmitteln gearbeitet werden, um eine E1-Eliminierung des endocyclischen Mesylats zu vermeiden.^[428] Das Hydroxylacton **208** könnte im Folgenden durch Ringschlussmetathese zum Bicyclus **207** umgesetzt werden. Diese Reaktion wurde von SCHMIDT unter der Verwendung des Grubbs II-Katalysators bereits erfolgreich an einer Modellverbindung durchgeführt.^[374]

Die folgenden Schritte auf dem Weg zu Sigillin beinhalten eine Oxidation der olefinischen Doppelbindung zum Acyloin (α -Hydroxyketon), eine Umsetzung der resultierenden Ketogruppe zum C1-verlängerten exocyclischen dichlorsubstituierten Olefin und eine Eliminierung der Hydroxygruppe an C4a (Lokanten vgl. Kap 1.5) unter Ausbildung einer Doppelbindung zwischen C4a und C5 mit anschließender Dihydroxylierung zu Sigillin B (**75**) und fakultativer Monoacetylierung zu Sigillin A (**4**).

Zur Oxidation der olefinischen Doppelbindung eignet sich die durch PLIETKER entwickelte Umsetzung mit Ruthenium(III)chlorid und Oxone[®] (Kaliumperoxomonosulfat).^[429] Studien an Modellverbindungen durch HAGEMANN^[430] und SCHMIDT^[374] lassen erwarten, dass sich die Ketogruppe regioselektiv an C7 bildet, und die Hydroxygruppe an C8.

Die Eliminierung der Hydroxygruppe an C4a sollte ebenfalls mit der gewünschten Regioselektivität verlaufen. Der Substitutionsgrad des resultierenden Alkens ist zwar unabhängig davon, ob eine Deprotonierung an C4 oder C5 stattfindet (Abb. 114), arbeitet man jedoch unter E2-Bedingungen, so müßte ein (unerwünschter) Angriff der Base am zur Abgangsgruppe *trans*-ständigen Proton an C4 von derselben Seite stattfinden, auf der sich die sterisch anspruchsvolle Trichlormethylgruppe befindet. Das *trans*-ständige Proton an C5 ist dagegen deutlich besser zugänglich, so dass die Verwendung einer sperrigen Base wie Diisopropylethylamin, Kalium-*tert*-butoxid oder LDA bevorzugt zum (erwünschten) Produkt **315** mit einer Unsatigung zwischen C4a und C5 führen sollte.

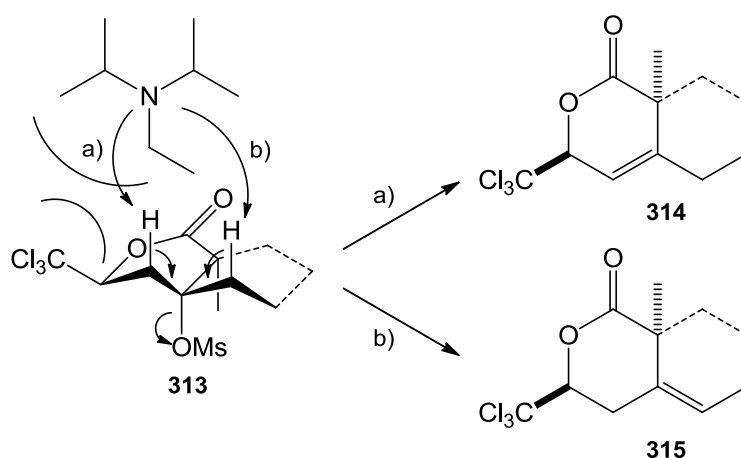


Abb. 114: Eliminierung der Hydroxygruppe an C4a. a) unerwünschter Angriff an C4, b) erwünschter Angriff an C5

Die Einführung der exocyclischen Dichlormethylengruppe stellt eine größere Herausforderung dar. Prinzipiell ist der an C7 installierte Oxo-Substituent ein ideales Substrat, da die Mehrzahl der bekannten Methoden zur Einführung einer Dichlormethylengruppe Abwandlungen von häufig angewandten Carbonyl-Methylenierungen sind. So gibt es eine der WITTIG-Reaktion analoge Reaktion mit Triphenyl(trichlormethyl)phosphoniumchlorid (COREY-FUCHS-artig)^[431,432], eine der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion analoge Reaktion mit Dichlormethylphosphonsäurediethylester^[433] und eine TEBBE-analoge Reaktion mit Dichlormethylentitanocen.^[434] Wie in Vorversuchen an Modellverbindungen, die durch NAGRODZKA, HAGEMANN und SCHMIDT durchgeführt wurden, gezeigt werden konnte, werden alle diese Reaktionen durch eine α -Hydroxyfunktion gestört, so dass diese geschützt werden muss.^[91,374,430] Die TBDMS-Schutzgruppe erwies sich aber als zu sperrig. Selbst bei der Verwendung der schlanken Acetyl-Schutzgruppe im strukturell

einfachen Adipoin **320** lieferte nur die WITTIG-analoge Reaktion akzeptable Ergebnisse, die sich jedoch nicht auf strukturell anspruchsvollere Modellverbindungen übertragen ließen.^[374,430]

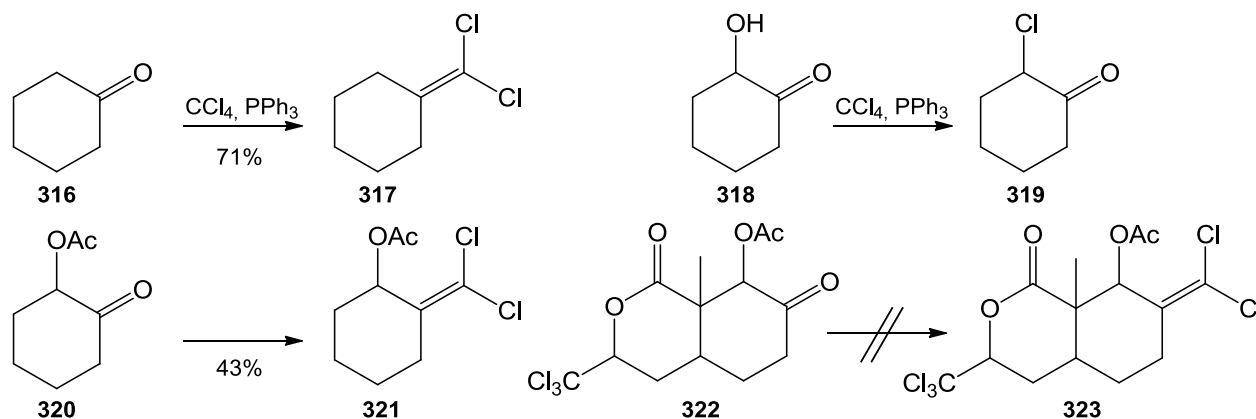


Abb. 115: Dichlormethylenierung von Acyloinen durch HAGEMANN^[430] und SCHMIDT^[374]

Eine mögliche Alternative zu diesen Dichlormethylenierungsreaktionen besteht in der Addition von CCl_3^- an die Carbonylgruppe, so dass ein Trichlormethylcarbinol gebildet wird. Mögliche Trichlormethylierungsreagenzien sind hier unter anderem Trichlormethylolithium,^[435] Chloroform/DBU^[436] (Abb. 116) oder ein Gemisch aus Natriumtrichloracetat und Trichloressigsäure, welches bei Raumtemperatur unter Decarboxylierung Trichlormethylnatrium freisetzt.^[437] α -Trichlormethylcarbinole lassen sich mit einer Vielzahl an niedervalenten Metallen oder starken Basen reaktiv zur Dichlormethylenverbindung eliminieren. Diese Reaktion ist zwar für sekundäre Carbinole deutlich besser dokumentiert als für tertiäre, sollte aber bei letzteren aufgrund der leichteren Eliminierung der Hydroxyfunktion besser ablaufen.^[438,439] Ein weiteres Problem liegt in der Verwendung sehr reaktiver Metalle und Metallverbindungen wie Zink^[440] oder Samariumdiodid,^[441] da eine Konkurrenzreaktion an der zweiten im Molekül vorhandenen Trichlormethylgruppe auftreten könnte, insbesondere da sich hier in α -Position zur Trichlormethylgruppe eine O-gebundene Carboxylfunktion befindet, welche im Vergleich zum freien Hydroxyl an C7 die bessere Abgangsgruppe darstellt (s.a. Kap. 3.2.6).^[259] Mögliche Alternativen sind hier Chrom(II)salze oder Indium.^[439,442] Der unerwünschten Eliminierung an C3 kann eventuell durch eine Tosylierung oder Mesylierung der Hydroxygruppe an C7 entgegengewirkt werden, so dass eine Eliminierungsreaktion bevorzugt in dieser Position stattfindet.^[442,443]

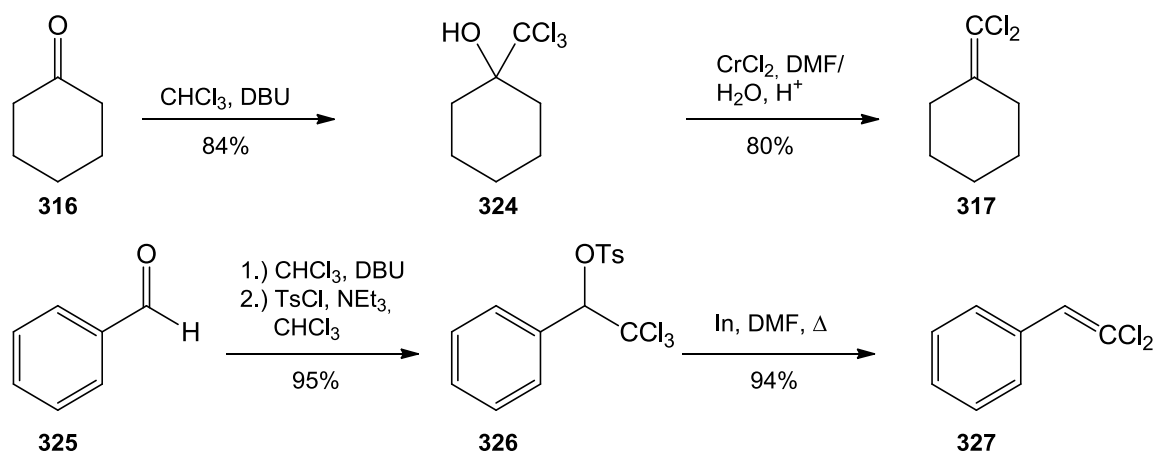


Abb. 116: Dichlormethylenierungen durch α -Trichlormethylcarbinol-Eliminierung von STECKHAN,^[439] RANU^[442] und AGGARWAL^[436]

Ein anderer Ansatz besteht darin, die olefinische Doppelbindung in **207** zu epoxidieren, und das resultierende Epoxid durch einen nucleophilen Angriff von CCl_3^- an C7 zum β -Trichlormethylalkohol zu öffnen. In Arbeiten an einer Modellverbindung konnte SCHMIDT bereits Dimethyldioxiran aus Aceton und Oxone (Kaliumperoxomonosulfat) als ein möglicherweise geeignetes Epoxidierungsmittel ermitteln.^[374,444] Epoxide werden von CCl_3^- in Gegenwart von Bortrifluorid-Diethyletherat geöffnet.^[445] Nun könnte mit starken Basen eine Dehydrohalogenierung zum gewünschten dichlormethylenierten Produkt durchgeführt werden. Um Nebenreaktionen zu unterbinden, könnte die Hydroxfunktion an C8 intermediär zum Keton oxidiert werden. Dadurch erhöht sich die CH-Acidität des Protons an C7, so dass eine Dehydrohalogenierung bereits mit schwachen Basen wie Natriumacetat^[446] oder Triethylamin^[447] möglich wird.

Die Dihydroxylierung der Doppelbindung an C4a und C5 kann unter Verwendung des SHARPLESS-Protokolls enantioselektiv durchgeführt werden.^[448] Der unterschiedliche Substitutionsgrad an den beiden Termini der Doppelbindung sollte sich dabei vorteilhaft auf die maximal erreichbare Selektivität auswirken. Die anschließende selektive Monoacetylierung der sekundären Hydroxyfunktion des 1,2-Diols mit Acetanhydrid ist eine in der Steroidchemie erprobte Standardreaktion.^[449]

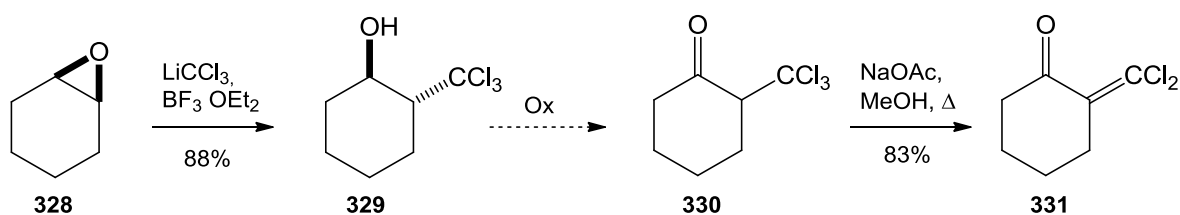


Abb. 117: Epoxidöffnung durch TSUJI^[445], Eliminierung durch BLANCO und MANSOURI^[446]

Die optimale Reihenfolge dieser abschließenden Schritte ist entscheidend für den Erfolg der Synthese. Aus Gründen der Selektivität hat eine Ketohydroxylierung oder Epoxidierung der Doppelbindung zwischen C7 und C8 vor einer Eliminierung der Hydroxygruppe an C4a zu erfolgen. Für die weiteren Syntheseschritte lassen sich drei unterschiedliche Vorgehensweisen entwerfen:

Bei einer Ketohydroxylierung ist die Hydroxyfunktion an C8 in jedem Fall zu schützen. Erfolgt danach eine WITTIG-analoge Dichlormethylenierung, so kommen als Schutzgruppen nur schlanke Gruppen wie MOM, MEM oder PMB in Frage (Abb. 118). Die Verwendung von Acetyl ist ebenfalls möglich, macht aber eine spätere Umschüttung erforderlich. Wird die Dehydratisierung erst nach der Dichlormethylenierung vorgenommen, könnte es bei der Dichlormethylenierung mit Tetrachlormethan und Triphenylphosphin gleichzeitig zu einer Substitution der Hydroxygruppe an C4a durch Chlorid kommen (APPEL-Reaktion),^[432] was eine anschließende Eliminierung zum Olefin erleichtern würde. Werden andere Dichlormethylenierungsreagentien verwendet, so muss eine Eliminierung eventuell über eine vorherige Mesylierung der Hydroxygruppe verlaufen. Abschließende SHARPLESS-Dihydroxylierung und Monoacetylierung vervollständigen die Molekülstruktur. Im letzten Schritt ist die Schutzgruppe zu entfernen. PMB ließe sich leicht mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon entfernen, MOM oder MEM erfordern harschere Bedingungen.^[450]

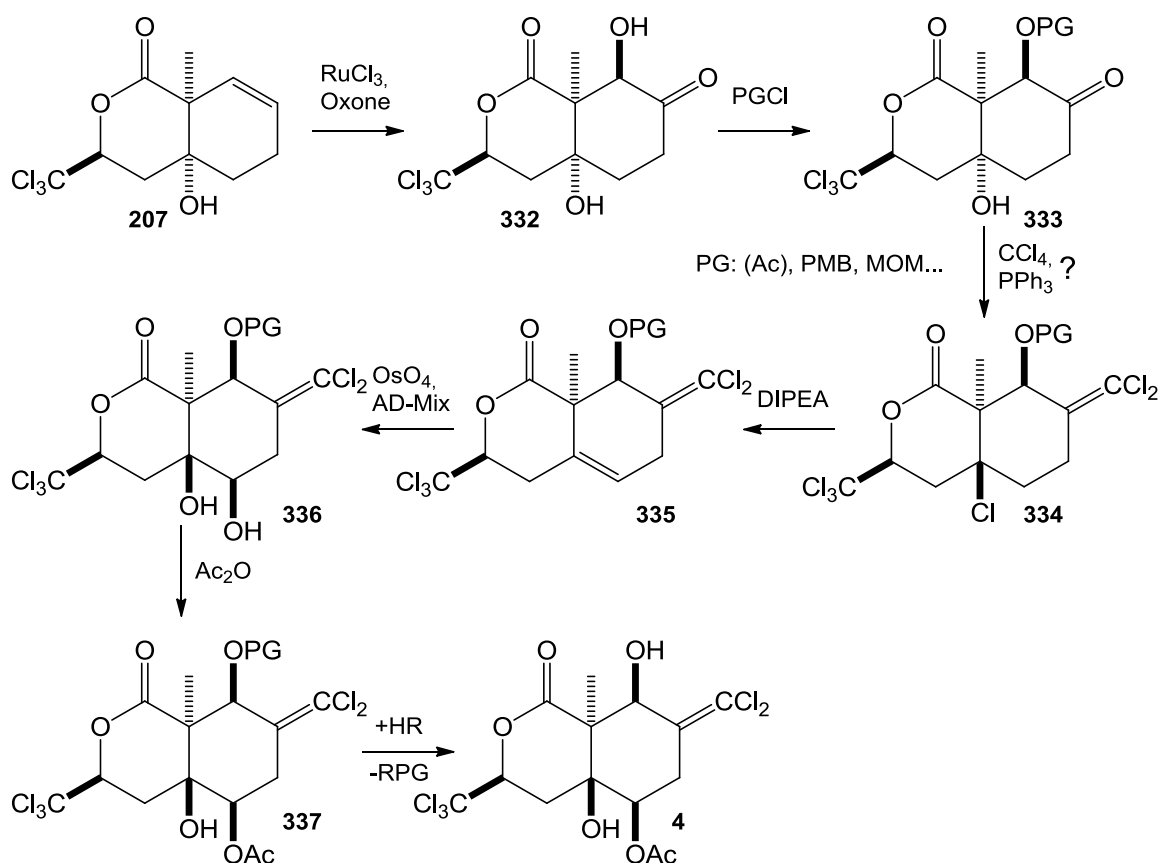


Abb. 118: Synthesevorschlag zur Darstellung von Sigillin durch WITTIG-analoge Dichlormethylierung von 333

Auch die Synthesevariante, die über eine Trichlormethylcarbinolstufe verläuft, geht von geschütztem Acyloin aus (Abb. 119). Hier ist die Wahl der Schutzgruppe vermutlich weniger kritisch, so dass Silylschutzgruppen verwendet werden könnten. Nach der Trichlormethylierung liegen im Molekül zwei tertiäre Hydroxyfunktionen vor. Werden beide gleichzeitig mesyliert, so könnten eventuell die Dehydratisierung und die Dehydrohalogenierung in einer Eintopfreaktion durchgeführt werden, wenn dazu eine starke Lithiumbase verwendet wird.^[443] Es folgen wie im vorherigen Beispiel Dihydroxylierung, Acetylierung und Entschützung der Hydroxyfunktion an C8.

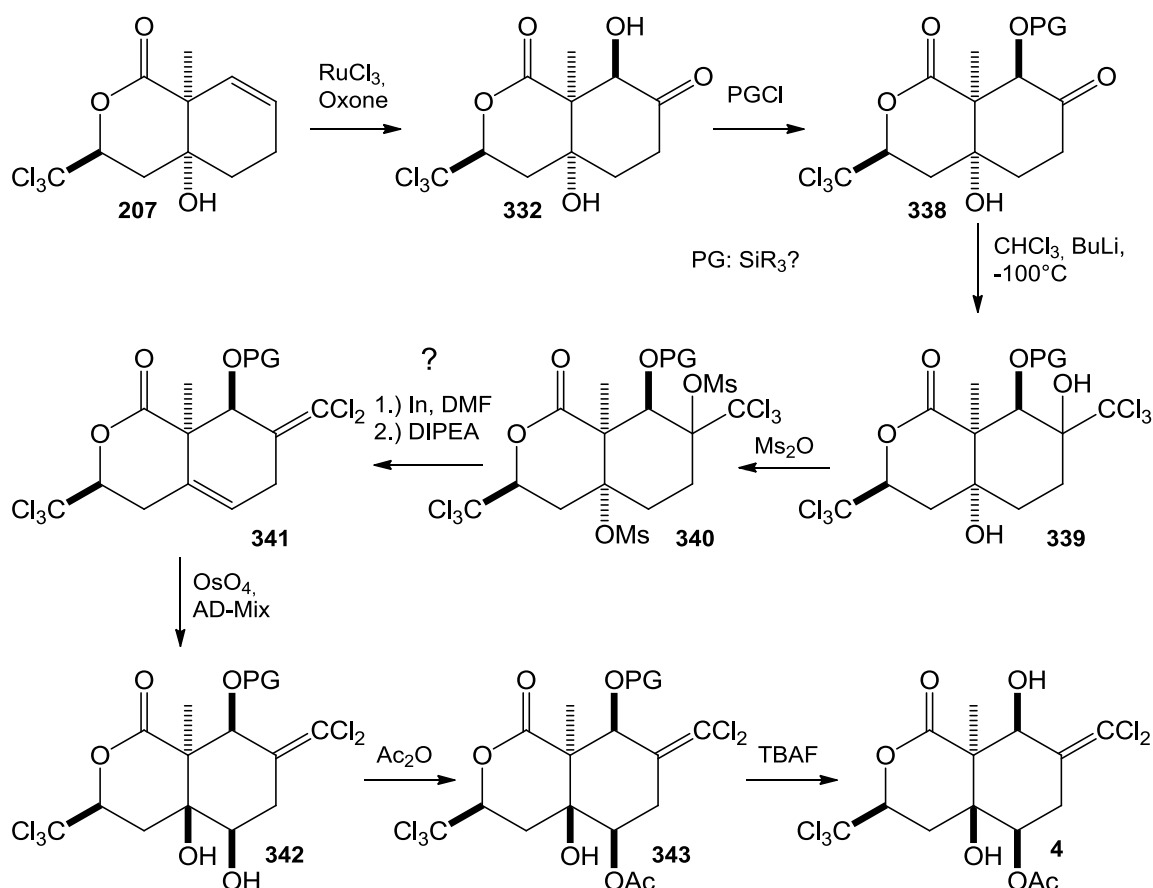


Abb. 119: Synthesevorschlag zur Darstellung von Sigillin über die Trichlormethylcarbinol-Zwischenstufe **339**

Im Fall einer Epoxidierung der Doppelbindung in **207** kann eine Mesylierung und Dehydratisierung der Hydroxygruppe an C4a frühzeitig erfolgen (Abb. 120). Daran schließt sich die Öffnung des Oxirans mit Trichlormethylolithium an. Eine darauffolgende Oxidation der Hydroxygruppe an C8 erleichtert die Dehydrohalogenierung und ermöglicht eine anschließende Dihydroxylierung und Acetylierung des sekundären Alkohols an C5, ohne dass weitere Schutzgruppen eingeführt werden müssen. Abschließend wird die Ketogruppe enantioselektiv zum Alkohol reduziert, zum Beispiel mit chiralen Oxazaborolidin-Reagentien (COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reduktion),^[451] so dass das gewünschte Endprodukt erhalten werden kann.

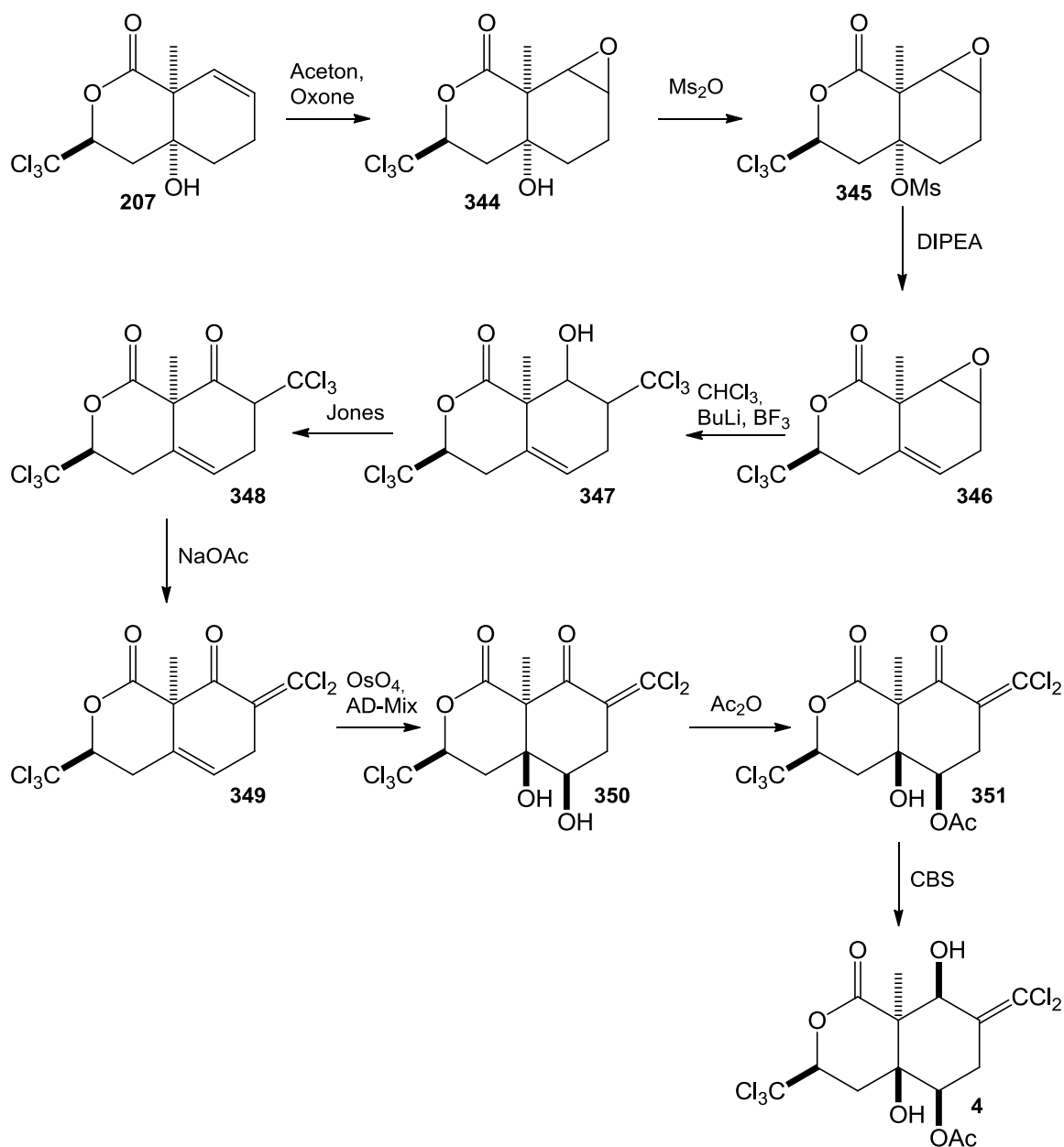


Abb. 120: Synthesevorschlag zur Darstellung von Sigillin über die Oxiran-Zwischenstufe 344

Dieser Syntheseweg weist gegenüber den anderen Umsetzungen den Vorteil auf, dass er leicht für die Synthese der hexachlorierten Verbindungen Sigillin E und F adaptieren zu sein sollte. In diesem Fall würde für die beiden 7,8-*trans*-Isomere die Oxidations-Reduktions-Abfolge an C8 entfallen. Für einen Zugang zu den 7,8-*cis*-konfigurierten Produkten müsste eine Inversion an C8 erfolgen, entweder erneut durch Oxidation/Reduktion oder durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, wie im Fall der MITSUNOBU-Inversion.^[452]

Natürlich können alle diese Vorüberlegungen lediglich einen ersten Anhaltspunkt im Hinblick auf die Totalsynthese des Sigillins und seiner Analoga liefern, und müssen

ihren Wert erst durch praktische Anwendung im Labor unter Beweis stellen, wobei überraschende Reaktivitäten in einem derartig kompakten und hochsubstituierten System, wie es das Sigillin darstellt, sicherlich nicht ausbleiben werden. Diese erlauben es aber auch, weitere wertvolle Einblicke in die bislang unbekannte Chemie hochchlorierter Isocumarin-Derivate zu gewinnen. Die Forschungen auf diesem Gebiet werden im Rahmen der Arbeitsgruppe SCHULZ durch SCHMIDT weitergeführt.

5 Experimente

5.1 Allgemeines

Kommerziell erhältliche Edukte wurden über die Firmen Sigma-Aldrich und Acros bezogen. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Ozon/Sauerstoffgemische für Ozonolysen wurden mit einem Laborozonisor Oz 1-Oz 10 der Firma DEMAG erzeugt. Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel verwendet. Zur Detektion der Analyten wurden gängige Anfärbereagentien (Molybdatophosphorsäure, Kaliumpermanganat, Vanillin, Cersulfat/Ammoniummolybdat) oder UV-Licht (254 nm) eingesetzt. Manuelle flash-chromatographische Aufreinigungen wurden an Kieselgel 60M (40-63 µm Korngröße) der Firma Macherey-Nagel durchgeführt; zur automatisierten Flash-Chromatographie wurde ein CombiFlash Companion-Säulenchromatographieautomat der Firma Teledyne Isco mit Zweikanal-UV/VIS-Detektor verwendet. Vorgepackte Kieselgelkartuschen für die automatische Säulenchromatographie wurden über die Firmen Grace, interchim und Teledyne Isco bezogen.

Zur Reaktionskontrolle wurde ein Gaschromatograph 7890A der Firma Agilent mit Flammionisationsdetektor verwendet. Die Trennung erfolgte an Chromatographiesäulen BPX-5 der Firma SGE mit Wasserstoff als Trägergas. Syntheseproben wurden an einer GC/MS-Kombination der Firma Hewlett-Packard, bestehend aus einem GC 6890 (ebenfalls mit BPX-5) und einem MS 5973, analysiert. Das Trägergas war Helium, Detektion erfolgte nach Elektronenstoßionisation bei 70 eV. Extrakte aus *C. sigillata* wurden an einer weiteren GC/MS-Kombination der Firma Agilent, bestehend aus einem GC 7890A (mit HP-5MS Chromatographiesäule) und einem MS 5975C (EI 70 eV), analysiert.

NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden an folgenden Geräten der Firma Bruker durchgeführt: DPX-200, AV-300, DRX-400, AV II-600 (Typnummer entspricht der Spektrometerfrequenz für ¹H-Messungen). Die chemischen Verschiebungen sind relativ zu Tetramethylsilan als Standard angegeben. Die Drehwinkel optisch aktiver Substanzen wurden mit einem PROPOL-Polarimeter der Firma Dr. Kernchen bestimmt und auf den spezifischen Drehwert normiert. Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan verwendet.

5.2 Naturstoffanalytik

5.2.1 Cuticularabwasche von *C. sigillata*

Die Tiere werden im Spitzkolben zunächst mit Pentan überschichtet und 5 Minuten unter gelegentlichem Umschwenken stehengelassen. Der Pentanextrakt enthält hauptsächlich Cholesterin und Lycopane und wird abpipettiert. Dann werden die bereits extrahierten Tiere mit Methylacetat überschichtet und erneut 5 Minuten unter gelegentlichem Umschwenken stehengelassen. Der Methylacetatextrakt wird abpipettiert und direkt per GC/MS analysiert. EI-Massenspektren der identifizierten Mitglieder der Sigillin-Familie befinden sich im Anhang.

5.2.2 Kultivierung von Bakterien aus *C. sigillata*

Yeast Extract Mannitol (YEM)^[81]

Es wird eine Lösung von 0.4 g Hefeextrakt, 10 g Mannitol, 0.5 g Kaliumhydrogenphosphat, 0.2 g Magnesiumsulfat Heptahydrat und 0.1 g Natriumchlorid in 1 L Wasser hergestellt. Der pH-Wert wird auf 6.8 eingestellt. Zur Herstellung eines festen Nährbodens wird zusätzlich 20 g Agar zugegeben.

Lysogeny Broth (LB)^[81]

Es wird eine Lösung von 10 g Trypton, 5 g Natriumchlorid und 5 g Hefeextrakt in 1 L Wasser hergestellt. Der pH-Wert wird auf 7.2 eingestellt.

Isolation und Extraktion von Bakterienkulturen

Ein YEM-Nährboden wird mit einer ethanolischen Lösung von Cycloheximid benetzt. Nach Evaporation des Ethanols werden einige Individuen von *C. sigillata* aufgebracht und vier Tage bei 28°C inkubiert. Um die Individuen bildet sich ein milchig-weißer Biofilm. Dieser wird auf einen weiteren YEM-Nährboden umgeimpft und erneut vier Tage bei 28°C inkubiert. Die resultierende milchig-weiße Bakterienkultur wird auf 400 mL LB-Flüssigkulturmedium umgeimpft und 10 Tage bei 28°C im Schüttler gelagert. Das Flüssigmedium wird nacheinander mit Ethylacetat, Pentan und Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden aufkonzentriert und per GC/MS untersucht. Es wird kein Sigillin nachgewiesen.

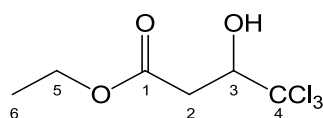
5.3 Synthesen

5.3.1 4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäureethylester (117)

Zu einer Lösung von 5.0 g 4-(Trichlormethyl)oxetan-2-on (**116**) (26.4 mmol) in 25 mL Ethanol wird eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (100 mg) gegeben.^[91,106] Die Lösung wird 48h am Rückfluss erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand wird mit 25 mL Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird dreimal mit je 15 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 5.72 g Rohprodukt erhalten, die ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden (24.29 mmol, 92%).

$R_f = 0.30$ (Pentan/Diethylether 3:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.63 (ddd, $J_{3,2b} = 9.5$ Hz, $J_{3,8} = 5.2$ Hz, $J_{3,2a} = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.22 (q, $J_{5,6} = 7.2$ Hz, 2H, H-5), 3.88 (dd, $J_{8,3} = 5.2$ Hz, $J_{8,2a} = 0.9$ Hz, 1H, OH), 3.08 (ddd, $J_{2a,2b} = 16.4$ Hz, $J_{2a,3} = 2.3$ Hz, $J_{2a,8} = 0.8$ Hz, 1H, H-2a), 2.77 (dd, $J_{2b,2a} = 16.4$ Hz, $J_{2b,3} = 9.3$ Hz, 1H, H-2b), 1.30 (t, $J_{6,5} = 7.2$ Hz, 3H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 170.6 (C-1), 102.2 (C-4), 79.4 (C-3), 61.4 (C-5), 37.1 (C-2), 14.1 (C-6).

MS (EI, 70 eV) m/z = 234 [M^+ , fehlt], 219 (0), 207 (2), 189 (26), 171 (6), 153 (57), 147 (2), 135 (1), 125 (11), 117 (72), 111 (17), 109 (7), 97 (5), 89 (57), 83 (13), 75 (27), 71 (100), 60 (8), 55 (4).

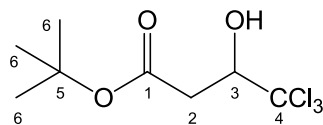
5.3.2 4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäure-*tert*-butylester (120)

In 100 mL THF werden 13.85 mL Diisopropylamin (10 g, 98.82 mmol) gelöst und im Aceton/Stickstoff-Kältebad auf -10°C abgekühlt.^[114] Dann werden über einen Zeitraum von 10 Minuten 61.8 mL einer *n*-Butyllithium-Lösung (1.6M in Hexan, 98.88 mmol)

zugetropft, wobei die Temperatur auf -10°C gehalten wird. Es wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt. Dann werden 11.98 mL *tert*-Butylacetat (10.3 g, 88.67 mmol) zugegeben, und es wird weitere 45 Minuten zwischen -78°C und -60°C gerührt. Dann werden bei -78°C 8.69 mL frisch destilliertes Chloral (13.12 g, 89.02 mmol) rasch zugegeben. Es wird 1.5h bei einer Temperatur zwischen -78°C und -55°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von 120 mL ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird noch zweimal mit je 15 mL ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Pentan/Diethylether (5:1) aufgereinigt. Es werden 22.05 g gewünschtes Produkt erhalten (83.67 mmol, 94%).

$R_f = 0.37$ (Pentan/Diethylether 5:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.57 (ddd, $J_{3,2b} = 9.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J_{3,2a} = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 3.87 - 3.95 (m, 1H, OH), 3.01 (ddd, $J_{2a,2b} = 16.3$ Hz, $J_{2a,3} = 2.5$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-2a), 2.68 (dd, $J_{2b,2a} = 16.3$ Hz, $J_{2b,3} = 9.3$ Hz, 1H, H-2b), 1.49 (s, 9H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 170.0 (C-1), 102.2 (C-4), 82.2 (C-5), 79.5 (C-3), 38.0 (C-2), 28.0 (3xC-6).

MS (EI, 70 eV) m/z = 262 [M^+ , fehlt], 247 (0), 207 (6), 189 (11), 171 (1), 170 (1), 153 (23), 127 (6), 125 (5), 117 (4), 112 (4), 111 (5), 97 (2), 89 (7), 83 (4), 71 (3), 57 (100), 56 (17), 41 (21), 39 (6).

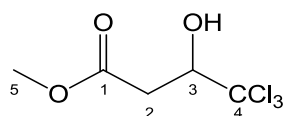
5.3.3 4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäuremethylester (121)

Zu einer Lösung von 15.0 g des *tert*-Butylesters **120** (56.92 mmol) in 180 mL Methanol werden bei 0°C tropfenweise 35.3 mL Bortrifluorid-Diethyletherat (40.55 g, 285.70 mmol) gegeben.^[119] Die Lösung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und

gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt per GC kontrolliert wird. Nach 48h werden weitere 4.35 mL Bortrifluorid-Diethyletherat (5.0 g, 35.23 mmol) zugesetzt. Es wird weitere 2h gerührt und dann mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 13.12 g gelbes, flüssiges Rohprodukt erhalten, die nach GC zu 86% das gewünschte Produkt enthalten, das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

$R_f = 0.25$ (Pentan/Diethylether 5:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.64 (ddd, $J_{3,2b} = 9.3$ Hz, $J_{3,7} = 5.1$ Hz, $J_{3,2a} = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 3.79 (d, $J_{7,3} = 5.3$ Hz, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, H-5), 3.09 (dd, $J_{2a,2b} = 16.4$ Hz, $J_{2a,3} = 2.3$ Hz, 1H, H-2a), 2.79 (dd, $J_{2b,2a} = 16.4$ Hz, $J_{2b,3} = 9.3$ Hz, 1H, H-2b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 170.7 (C-1), 101.8 (C-4), 79.0 (C-3), 52.1 (C-5), 36.6 (C-2).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 220$ [M^+ , fehlt], 189 (14), 153 (42), 143 (2), 125 (9), 117 (12), 111 (15), 103 (75), 97 (4), 91 (5), 85 (12), 83 (18), 71 (95), 61 (71), 59 (28), 55 (5), 43 (100), 33 (11).

5.3.4 6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäure-*tert*-butylester (90)

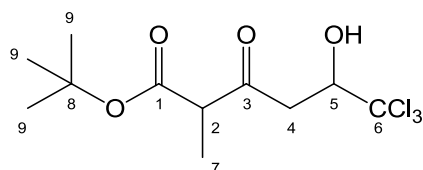
Es werden 40.9 mL Diisopropylamin (29.5 g, 291.53 mmol) in 400 mL THF gelöst.^[91,125] Die Lösung wird im Aceton/Stickstoffbad auf -10°C abgekühlt, und bei dieser Temperatur werden 180 mL einer 1.6M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (300 mmol) zugetropft. Es wird 60 Minuten gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Dann werden 43.6 mL *tert*-Butylpropionat (37.7 g, 289.6 mmol) zugetropft. Es wird 30 Minuten gerührt, wobei sich die Lösung auf -55°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 13.17 g des Methylesters **121** (57.5 mmol) in 15 mL THF zügig zugegeben. Es wird 2h bei einer Temperatur zwischen -50°C und -30°C gerührt. Dann wird durch Zugabe von 250 mL ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die

Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zunächst am Rotationsverdampfer, dann am Hochvakuum zur Trockne eingengt. Es werden 32.49 g gelbes, flüssiges Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Pentan/Diethylether (5:1) ergibt 15.9 g des gewünschten Produkts in zwei Diastereomeren (49.75 mmol, 87%).

$R_f = 0.21$ (Pentan/Diethylether 5:1)

$R_f = 0.32$ (Pentan/TBME 5:1)

NMR Diastereomer A/*Diastereomer B*



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.70 (t, $J_{5,4} = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 4.68 (dd, $J_{5,4b} = 9.2$ Hz, $J_{5,4a} = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 3.52 (q, $J_{2,7} = 7.2$ Hz, 1H, H-2), 3.52 (q, $J_{2,7} = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 3.31 (dd, $J_{4a,4b} = 17.5$ Hz, $J_{4a,5} = 1.9$ Hz, 1H, H-4a), 3.16 (d, $J_{4,5} = 5.6$ Hz, 2H, H-4), 3.01 (dd, $J_{4b,4a} = 17.3$ Hz, $J_{4b,5} = 9.2$ Hz, 1H, H-4b), 1.48 (s, 9H, H-11, 10, 9), 1.47 (s, 9H, H-9), 1.34 (d, $J_{7,2} = 7.0$ Hz, 3H, H-7), 1.34 (d, $J_{7,2} = 7.2$ Hz, 3H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 203.4 (C-3), 203.1 (C-3), 169.1 (C-1), 169.0 (C-1), 102.4 (C-6), 102.3 (C-6), 82.6 (C-8), 82.5 (C-8), 78.6 (C-5), 78.5 (C-5), 54.6 (C-2), 54.4 (C-2), 43.5 (C-4), 43.4 (C-4), 27.9 (3xC-9), 27.9 (3xC-9), 12.4 (C-7), 12.3 (C-7).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 262$ [M^+ , fehlt], 247 (0), 207 (6), 189 (11), 171 (1), 170 (1), 153 (23), 147 (1), 145 (1), 125 (5), 117 (4), 111 (5), 97 (2), 89 (7), 83 (4), 71 (3), 57 (100), 41 (21).

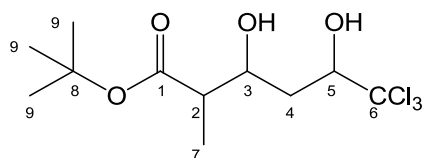
5.3.5 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäure-*tert*-butylester (47)

Eine Lösung von 6.81 g des Ketoesters **90** (21.31 mmol) in 70 mL Methanol wird auf 0°C abgekühlt.^[91,134] Dann werden unter Rühren portionsweise 1.60 g Natriumborhydrid (42.29 mmol) zugegeben. Es wird 5h gerührt, wobei sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird mit ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird viermal mit

Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 6.46 g gelbes, hochviskoses Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Pentan/Diethylether 3:1 ergibt 5.38 g farbloses, zähflüssiges Produkt in vier Diastereomeren (d.r. 2.54 : 2.20 : 1.37 : 1, vgl. Abb. 36), das nach einiger Zeit als weißer Feststoff auskristallisiert (16.77 mmol, 79%).

$R_f = 0.25$ (Pentan/Diethylether 3:1)

NMR



2,3-anti-3,5-syn

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-OH5'), 4.33 (dt, $J_{5,4b} = 9.8$ Hz, $J_{5,4a} = 2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.97 - 4.04 (m, 1H, H-3), 3.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-OH3'), 2.51 (qd, $J_{2,7} = 7.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 2.30 (dt, $J_{4a,4b} = 14.4$ Hz, $J_{4a,5} = 2.3$ Hz, 1H, H-4a), 1.84 (dt, $J_{4b,4a} = 14.3$ Hz, $J_{4b,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4b), 1.47 - 1.48 (m, 9H, H-9), 1.23 (d, $J_{7,2} = 7.3$ Hz, 3H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.0 (C-1), 102.7 (C-6), 82.5 (C-5), 81.9? (C-8), 72.9 (C-3), 45.8 (C-2), 35.3 (C-4), 28.0 (3xC-9), 14.0 (C-7).

2,3-anti-3,5-anti

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.45 (ddd, $J_{5,4b} = 10.0$ Hz, $J_{5,\text{OH}5'} = 4.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5), 3.97 - 4.04 (m, 1H, H-3), 3.50 (dd, $J_{\text{OH}5',5} = 4.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-OH5'), 3.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-OH3'), 2.48 (qd, $J_{2,7} = 7.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-2), 2.11 - 2.15 (m, 1H, H-4a), 1.86 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J_{4b,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4b), 1.47 - 1.49 (m, 9H, H-9), 1.25 (d, $J_{7,2} = 7.2$ Hz, 3H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.4 (C-1), 104.0 (C-6), 81.7? (C-8), 79.6 (C-5), 70.1 (C-3), 45.6 (C-2), 36.3 (C-4), 28.0 (3xC-9), 14.6 (C-7).

2,3-syn-3,5-syn

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.75 (d, $J_{\text{OH}5',5} = 2.4$ Hz, 1H, H-OH5'), 4.32 (dt, $J_{5,4b} = 9.8$ Hz, $J_{5,\text{OH}5'} = 2.1$ Hz, 1H, H-5), 4.24 (dq, $J_{3,4b} = 10.3$ Hz, $J_{3,\text{OH}3'} = 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (dd, $J_{\text{OH}3',3} = 3.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-OH3'), 2.49 (q, $J_{2,7} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 2.11 - 2.13 (m, 1H, H-4a), 1.88 (dt, $J = 14.3$ Hz, $J_{4b,5} = 10.2$ Hz, 1H, H-4b), 1.47 - 1.48 (m, 9H, H-9), 1.22 (d, $J_{7,2} = 7.3$ Hz, 3H, H-7).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.2 (C-1), 102.6 (C-6), 82.7 (C-5), 81.8? (C-8), 71.1 (C-3), 45.0 (C-2), 34.6 (C-4), 28.0 (3xC-9), 11.0 (C-7).

2,3-*syn*-3,5-*anti*

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.42 - 4.46 (m, 1H, H-5), 4.20 (dddd, $J = 10.9$ Hz, $J_{3,\text{OH}3'} = 5.3$ Hz, $J_{3,2} = 3.8$ Hz, $J_{3,4b} = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 3.24 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-OH5'), 3.10 (dd, $J_{\text{OH}3',3} = 5.2$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, H-OH3'), 2.53 (qd, $J_{2,7} = 7.3$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-2), 2.14 - 2.17 (m, 1H, H-4a), 1.68 (dddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J_{4b,3} = 2.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-4b), 1.47 - 1.48 (m, 9H, H-9), 1.20 (d, $J_{7,2} = 7.2$ Hz, 3H, H-7).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.3 (C-1), 104.1 (C-6), 81.5? (C-8), 79.7 (C-5), 68.3 (C-3), 45.0 (C-2), 35.1 (C-4), 28.0 (3xC-9), 11.4 (C-7).

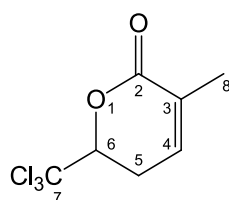
MS (EI, 70 eV) $m/z = 320$ [M^+ , fehlt], 264 (1), 247 (8), 229 (5), 218 (7), 211 (3), 203 (2), 201 (2), 195 (4), 193 (10), 191 (7), 175 (2), 165 (1), 155 (3), 147 (9), 129 (26), 119 (5), 117 (4), 112 (5), 111 (18), 109 (8), 103 (9), 91 (5), 85 (14), 83 (8), 74 (35), 57 (100), 43 (8), 41 (22), 39 (9).

5.3.6 3-Methyl-6-(trichlormethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (91)

Der Dihydroxyester **47** (11.57 g, 35.97 mmol) wird in 150 mL Toluol vorgelegt.^[91,134] Es wird eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (350 mg) zugegeben und 22h am Rückfluss erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 150 mL Wasser und 100 mL Diethylether versetzt. Die Phasen werden durchmischt und getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 35 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 8.98 g braunes, flüssiges Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung am Flash-Chromatographieautomaten ergibt 5.86 g Produkt in Form eines weißen Feststoffs (25.53 mmol, 71%).

$R_f = 0.52$ (Pentan/Diethylether 1:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.65 (ddq, $J_{4,5\text{eq}} = 6.5$ Hz, $J_{4,5\text{ax}} = 2.5$ Hz, $J_{4,8} = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 4.85 (dd, $J_{6,5\text{ax}} = 11.7$ Hz, $J_{6,5\text{eq}} = 4.2$ Hz, 1H, H-6), 2.89 (dddq, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 17.9$ Hz, $J_{5\text{eq},4} = 6.4$ Hz, $J_{5\text{eq},6} = 4.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-5eq), 2.77 (dddq, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 18.2$ Hz, $J_{5\text{ax},6} = 11.9$ Hz, $J_{5\text{ax},4} = 2.5$ Hz, 1H, H-5ax), 1.98 (dt, $J = 2.8$ Hz, $J_{8,4} = 1.4$ Hz, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.0 (C-2), 137.0 (C-4), 128.4 (C-3), 97.6 (C-7), 84.8 (C-6), 25.9 (C-5), 16.8 (C-8)

MS (EI, 70 eV) $m/z = 228$ [M^+ , fehlt], 193 (2), 163 (1), 157 (1), 149 (3), 135 (0), 129 (3), 117 (2), 111 (100), 109 (3), 98 (2), 87 (1), 83 (40), 77 (5), 73 (3), 69 (1), 65 (4), 63 (1), 55 (19), 51 (6).

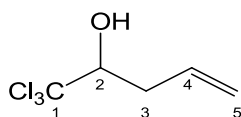
5.3.7 1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol (132)

Zu einer im Eisbad auf 0°C abgekühlten Lösung von 9.47 mL frisch destilliertem Chloral (14.3 g, 97.02 mmol) in 140 mL Diethylether werden 100 mL einer 1M Lösung von Allylmagnesiumbromid (100 mmol) in Diethylether über einen Tropftrichter zugetropft, wobei sich die Farbe der Reaktionsmischung von farblos über gelb zu rot ändert.^[246] Das Kältebad wird entfernt, und es wird für 2.5h gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe einer Mischung von 70 g Eis, 70 mL Wasser und 20 mL konz. Salzsäure abgebrochen. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit je 150 mL TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 150 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 150 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 17 g braunes, zähflüssiges Rohprodukt erhalten. Anschließende fraktionierende Destillation bei 3 torr und 65°C ergibt 16 g farbloses, zähflüssiges Produkt (84 mmol, 87%).

$R_f = 0.36$ (Pentan/Diethylether 5:1)

$R_f = 0.31$ (Pentan/TBME 19:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.92 (ddt, $J_{4,5e} = 17.2$ Hz, $J_{4,5z} = 10.1$ Hz, $J_{4,3b} = 6.8$ Hz, 1H, H-4), 5.25 (dq, $J_{5e,4} = 17.2$ Hz, $J_{5e,3a} = 1.6$ Hz, 1H, H-5e), 5.21 (dq, $J_{5z,4} = 10.1$ Hz, $J_{5z,3b} = 1.2$ Hz, 1H, H-5z), 4.10 (ddd, $J_{2,3b} = 9.7$ Hz, $J_{2,\text{OH}} = 5.3$ Hz, $J_{2,3a} = 2.4$ Hz, 1H, H-2), 2.84 (dd, $J_{\text{OH},2} = 5.3$ Hz, $J_{\text{OH},3a} = 1.2$ Hz, 1H, OH), 2.85 (dddq, $J_{3a,3b} = 14.9$ Hz, $J_{3a,4} = 6.7$ Hz, $J_{3a,2} = 2.4$ Hz, $J_{3a,\text{OH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3a), 2.43 (dddt, $J_{3b,3a} = 14.5$ Hz, $J_{3b,2} = 9.9$ Hz, $J_{3b,4} = 7.2$ Hz, $J_{3b,5e} = 1.3$ Hz, 1H, H-3b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 133.1 (C-4), 118.8 (C-5), 103.4 (C-1), 82.2 (C-2), 36.2 (C-3).

MS (EI, 70 eV) m/z = 188 (0) [M^+], 147 (6), 125 (1), 121 (6), 117 (21), 114 (40), 112 (64), 99 (5), 89 (21), 83 (29), 76 (17), 71 (82), 63 (9), 53 (26), 48 (16), 47 (14), 43 (100), 41 (86), 39 (85).

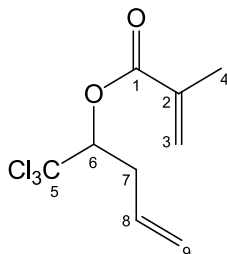
5.3.8 Methacrylsäure-(1,1,1-trichlorpen-4-en-2-yl)ester (**133**)

Eine Lösung von 3 g des Alkohols **132** (15.8 mmol), 1.7 mL Methacrylsäure (1.73 g, 20.1 mmol) und 330 mg DMAP (2.7 mmol) in 50 mL Dichlormethan wird auf 0°C abgekühlt.^[221,453] Dann werden 1.3 g EDC Hydrochlorid (6.78 mmol) zugegeben. Es wird 1h bei 0°C gerührt, und dann werden 4.54 g DCC (22 mmol). Es wird weitere 4h gerührt, wobei nach kurzer Zeit weißer Feststoff ausfällt. Nach 4h zeigt eine Kontrolle des Reaktionsfortschritts per GC etwa 50% Umsatz an. Über die nächsten 2h werden weitere 1.4 mL Methacrylsäure (1.43 g, 16.5 mmol) zugegeben, und es wird über Nacht unter Aufwärmen rühren gelassen, wobei der Umsatz nicht nennenswert ansteigt. Daher werden weitere 2.2 g DCC (10.7 mmol) und 0.86 mL Methacrylsäure (0.88 g, 10.2 mmol) zugegeben, und es wird weitere 24 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Dann wird das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat gespült. Das Filtrat wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 6.53 g Rohprodukt erhalten.

Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 3.48 g Produkt (13.5 mmol, 85%) in Form eines leicht gelben Feststoffs.

$R_f = 0.43$ (Pentan/TBME 60:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.23 (quin, $J_{3\text{cis},3\text{trans}} = 1.1$ Hz, $J_{3\text{cis},4} = 1.1$ Hz, 1H, H-3cis), 5.75 (dddd, $J_{8,9\text{e}} = 17.0$ Hz, $J_{8,9\text{z}} = 10.1$ Hz, $J_{8,7\text{b}} = 7.8$ Hz, $J_{8,7\text{a}} = 6.1$ Hz, 1H, H-8), 5.67 (quin, $J_{3\text{trans},3\text{cis}} = 1.6$ Hz, $J_{3\text{trans},4} = 1.6$ Hz, 1H, H-3trans), 5.61 (dd, $J_{6,7\text{b}} = 10.1$ Hz, $J_{6,7\text{a}} = 2.5$ Hz, 1H, H-6), 5.19 (dq, $J_{9\text{e},8} = 17.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-9e), 5.13 (dq, $J_{9\text{z},8} = 10.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-9z), 2.98 (dddt, $J_{7\text{a},7\text{b}} = 14.5$ Hz, $J_{7\text{a},8} = 6.1$ Hz, $J_{7,6} = 2.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-7a), 2.62 (dddt, $J_{7\text{b},7\text{a}} = 14.4$ Hz, $J_{7\text{b},6} = 10.0$ Hz, $J_{7\text{b},8} = 8.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-7b), 1.99 (t, $J_{4,13\text{trans}} = 1.3$ Hz, 3H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 165.7 (C-1), 135.2 (C-2), 131.7 (C-8), 127.1 (C-3), 119.3 (C-9), 99.6 (C-5), 80.2 (C-6), 35.3 (C-7), 18.2 (C-4).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 256$ [M^+ , fehlt], 221 (1), 170 (4), 135 (47), 117 (3), 109 (2), 99 (12), 87 (3), 73 (4), 69 (100), 65 (7), 41 (63), 39 (36).

5.3.9 3-Methyl-6-(trichlormethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (134)

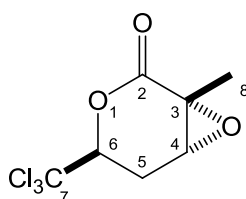
Eine Lösung des Esters **133** (1.375 g, 5.34 mmol) in 520 mL Dichlormethan wird mit 94 mg Grubbs-II-Katalysator versetzt (0.11 mmol).^[148] Das Gemisch wird 9h am Rückfluss erhitzt, wobei der Reaktionsfortschritt regelmäßig per Gaschromatographie kontrolliert wird. Gaschromatographische Untersuchung nach 9h zeigt das gewünschte Produkt nur zu 14%. Zu 64% enthält das Gaschromatogramm verschiedene Dimere, zu 21% wird verbleibendes Edukt detektiert.

Zu spektroskopischen und spektrometrischen Daten s. Kap. 5.3.6

5.3.10 1-Methyl-4-(trichlormethyl)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-2-on (135)

Eine Lösung von 300 mg des α,β -ungesättigten Lactons **91** (1.31 mmol) in 10 mL Methanol wird auf 0°C abgekühlt.^[166,170] Dann werden 2.04 mL einer 30% Wasserstoffperoxidlösung (20.0 mmol) und 0.83 mL 6M Natronlauge (5.0 mmol) zugegeben. Dabei trübt sich die Lösung ein. Es wird über Nacht gerührt, wobei sich die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 210 mg eines weißen Feststoffs erhalten, der nach GC/MS zu 50% das gewünschte Produkt enthält.

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.21 (dd, $J_{6,5b} = 9.9$ Hz, $J_{6,5a} = 2.5$ Hz, 1H, H-6), 3.27 (t, $J_{4,5b} = 6.3$ Hz, 1H, H-4), 2.27 (ddd, $J_{5a,5b} = 14.4$ Hz, $J_{5a,4} = 6.6$ Hz, $J_{5a,6} = 2.5$ Hz, 1H, H-5a), 2.15 (ddd, $J_{5b,5a} = 14.7$ Hz, $J_{5b,6} = 9.6$ Hz, $J_{5b,4} = 5.8$ Hz, 1H, H-5b), 1.62 (s, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 170.1 (C-2), 102.8 (C-7), 81.1 (C-6), 61.0 (C-4), 59.1 (C-3), 30.9 (C-5), 19.1 (C-8).

MS (EI, 70 eV) m/z = 244 [M^+ , fehlt], 208 (0), 202 (0), 181 (1), 180 (1), 165 (34), 153 (2), 149 (2), 145 (3), 137 (4), 129 (17), 127 (22), 121 (10), 117 (15), 109 (77), 99 (25), 87 (18), 85 (35), 83 (23), 73 (14), 71 (100), 65 (7), 61 (7), 55 (39), 53 (11), 51 (16).

5.3.11 (Dimethyl(phenyl)silyl)lithium

Ein großer Überschuss an Lithium (4.0 g, 576 mmol) wird solvensfrei für 45 Minuten gerührt, um die Oberfläche zu aktivieren.^[186] Dann werden 70 mL THF zugegeben, und die Suspension wird auf 0°C abgekühlt. Danach werden 5.24 mL Dimethyl(phenyl)silylchlorid (5.33 g, 31.22 mmol) in Etappen über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben. Es wird bei 0°C weitergerührt, wobei sich nach ca. einer

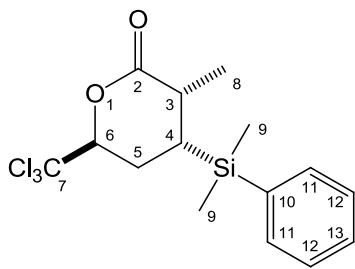
Stunde die typische, rotbraune Färbung des Produkts ausbildet. Es wird über Nacht bei 0°C gerührt.

Zur Bestimmung der Konzentration der resultierenden Lösung wird zunächst 1 mL entnommen, auf Wasser gegeben und mit 0.1M Salzsäure gegen Phenolphthalein als Indikator titriert; dann wird als Gegenprobe 1 mL der Lösung mit 1,2-Dibromethan versetzt, die Mischung auf Wasser gegossen und erneut mit 0.1M Salzsäure gegen Phenolphthalein als Indikator titriert. Aus der Differenz (4.35 mL) ergibt sich eine Konzentration von 0.44M. Es werden 57 mL Lösung erhalten (24.8 mmol, 63%), die ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wird.

5.3.12 4-(Dimethyl(phenyl)silyl)-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (143)

Zu einer Suspension von 1.17 g Kupfer(I)cyanid (13.06 mmol) in 80 mL THF werden bei Raumtemperatur 57 mL einer 0.44M Lösung von (Dimethyl(phenyl)silyl)lithium in THF (25.08 mmol) gegeben, wobei die resultierende Mischung die braunrote Farbe des Lithiumreagenzes annimmt.^[186,454] Dann wird die Reaktionsmischung im Kältebad auf -20°C abgekühlt, und es werden 3.0 g des α,β -ungesättigten Lactons **91** (13.07 mmol) zugegeben. Es wird 3h zwischen -25°C und -8°C gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt regelmäßig per GC kontrolliert wird. Nach 3h ist der Endpunkt der Reaktion erreicht, und es wird auf 100 mL ges. Ammoniumchloridlösung gegossen. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Es werden 6.69 g braunes, flüssiges Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung am Flash-Chromatographieautomaten ergibt 1.91 g hellgelbes, zähflüssiges Produkt (5.22 mmol, 40%). Das Diastereomerenverhältnis (3,4-*cis*-4,6-*anti*/3,4-*anti*-4,6-*anti*) beträgt 3.67:1. $R_f = 0.23$ (Pentan/Diethylether 5:1)

NMR



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.29 - 7.55 (m, 5H, H-13, 15, 16, 14, 12), 4.75 (dd, $J_{6,5b} = 9.0$ Hz, $J_{6,5a} = 6.7$ Hz, 1H, H-6), 2.81 (qd, $J_{3,8} = 7.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 2.31 (ddd, $J_{5a,5b} = 14.4$ Hz, $J_{5a,4} = 7.3$ Hz, $J_{5a,6} = 6.8$ Hz, 1H, H-5a), 2.19 (ddd, $J_{5b,5a} = 14.1$ Hz, $J_{5b,6} = 8.8$ Hz, $J_{5b,4} = 5.8$ Hz, 1H, H-5b), 1.73 (dt, $J_{4,5a} = 7.0$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-4), 1.24 (d, $J_{8,3} = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 0.44 (s, 3H, H-9), 0.43 (s, 3H, H-10).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.3 (C-2), 136.3 (C-10), 133.5 (2xC-11), 129.7 (C-13), 128.2 (2xC-12), 99.6 (C-7), 85.2 (C-6), 37.8 (C-3), 26.1 (C-5), 23.4 (C-4), 15.1 (C-8), -2.6 (C-9), -3.4 (C-9).

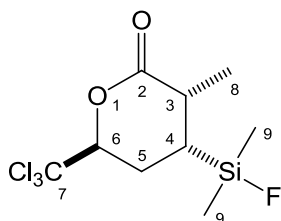
MS (EI, 70 eV) m/z = 364 (2) [M^+], 349 (11), 336 (1), 315 (0), 271 (0), 217 (0), 205 (6), 179 (5), 155 (7), 143 (9), 135 (100), 119 (4), 105 (9), 91 (4), 83 (5), 75 (2), 69 (2), 67 (1), 65 (1), 63 (1), 59 (1), 55 (14).

5.3.13 4-(Fluordimethylsilyl)-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (147)

Zu einer Lösung von 100 mg des Silans **143** (0.27 mmol) in 5 mL Dichlormethan werden 0.42 mL Tetrafluorborsäure-Diethyletherkomplex (0.5 g, 3.08 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wird 2h am Rückfluss erhitzt, über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und am folgenden Tag erneut für 90 Minuten erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird per GC kontrolliert. Die Mischung wird abkühlen gelassen und mit gesättigter Natriumchloridlösung und TBME versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 61 mg Rohprodukt erhalten, die ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden. Nach NMR mit internem Standard sind davon 43 mg Produkt (0.14 mmol),

entsprechend einer Ausbeute von 52%. Das Diastereomerenverhältnis 3,4-*cis*-4,6-*trans* zu 3,4-*trans*-4,6-*trans* beträgt 4.62:1.

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.85 (dd, $J_{6,5b} = 9.7$ Hz, $J_{6,5a} = 6.2$ Hz, 1H, H-6), 2.85 (qdd, $J_{3,8} = 7.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 2.58 (dtd, $J_{5a,5b} = 14.4$ Hz, $J_{5a,6} = 6.2$ Hz, $J = 0.4$ Hz, 1H, H-5a), 2.27 (dddd, $J_{5b,5a} = 14.2$ Hz, $J_{5b,6} = 9.7$ Hz, $J_{5b,4} = 5.9$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-5b), 1.64 (dq, $J = 7.0$ Hz, $J_{4,3} = 5.9$ Hz, 1H, H-4), 1.38 (dd, $J_{8,3} = 7.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-8), 0.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-9), 0.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.8 (C-2), 99.5 (C-7), 85.5 (C-6), 37.1 (C-3), 25.6 (d, $J = 1.5$ Hz, C-5), 24.6 (d, $J = 14.2$ Hz, C-4), 15.3 (C-8), -0.7 (d, $J = 14.2$ Hz, C-9), -0.9 (d, $J = 13.9$ Hz, C-9).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = -161.88.

MS (EI, 70 eV) m/z = 307 [M+1] (0), 291 (4), 275 (0), 263 (0), 257 (0), 243 (0), 223 (12), 197 (11), 188 (6), 179 (1), 169 (1), 161 (67), 147 (7), 141 (1), 133 (8), 121 (3), 115 (8), 111 (13), 109 (7), 103 (8), 97 (4), 89 (4), 83 (5), 77 (100), 67 (16), 63 (6), 55 (33).

5.3.14 4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (46)

Es werden 43 mg des Fluorsilans **147** (0.14 mmol) in 5 mL DMF vorgelegt.^[192] Dann werden 33 mg Kaliumhydrogenfluorid (0.42 mmol) und 120 mg 75%-*meta*-Chlorperoxibenzoesäure (0.56 mmol) zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt per GC kontrolliert wird. Nach 24h wird mit gesättigter Natriumchloridlösung und TBME versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 170 mg Rohprodukt erhalten. Nach NMR mit internem Standard sind davon 22.5 mg (0.09 mmol) gewünschtes

Produkt, entsprechend einer Ausbeute von 64%. Das Diastereomerenverhältnis (3,4-*cis*-4,6-*trans*/3,4-*trans*-4,6-*trans*) beträgt 4.8:1.

Zu spektroskopischen Daten s. Kap. 5.3.15.

5.3.15 4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (46) und 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäure (148)

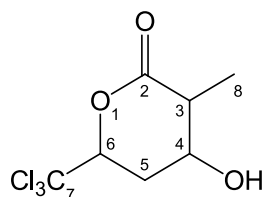
Es werden 2 g des Esters **47** (6.22 mmol) in 80 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C abgekühlt.^[102] Dann werden 10.4 mL Trifluoressigsäure zugegeben. Es wird 10h gerührt, wobei sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur aufwärmt. Dann werden Lösungsmittel und Trifluoressigsäure im Vakuum entfernt. Es bleiben 3.09 g Rohprodukt zurück, die mit TBME aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis zum Abklingen der Gasentwicklung gewaschen werden. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Es werden 1.18 g Rohprodukt erhalten, die säulenchromatographisch aufgereinigt werden. Es werden 724 mg Lacton **46** in vier Diastereomeren (d.r. 2.63 : 1.42 : 0.60 : 0.40, vgl. Abb. 48) erhalten (2.93 mmol, 47%).

Die wässrigen Phasen werden ebenfalls vereinigt, mit wenig konz. Salzsäure angesäuert und mit Natriumchlorid ausgesalzt. Sie werden dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und 3h am Hochvakuum bis zur Massenkonstanz evakuiert. Es bleiben 535 mg diastereomerenreine freie Säure **148** zurück (2.01 mmol, 32%).

$R_f = 0.16 - 0.33$ (Lacton **46**, Pentan/TBME 1:1)

$R_f = 0.19$ (Säure **148**, Pentan/TBME 1:1)

NMR

*3,4-cis-4,6-trans*

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.16 (dd, $J_{6,5\text{ax}} = 11.1$ Hz, $J_{6,5\text{eq}} = 4.5$ Hz, 1H, H-6), 4.31 (dt, $J_{4,5\text{eq}} = 4.3$ Hz, $J_{4,3} = 2.4$ Hz, $J_{4,5\text{ax}} = 2.4$ Hz, 1H, H-4), 3.27 (br. s., 1H, OH), 2.69 (dt, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 14.0$ Hz, $J_{5\text{eq},4} = 4.4$ Hz, 1H, H-5eq), 2.59 (qd, $J_{3,8} = 7.2$ Hz, $J_{3,4} = 2.8$ Hz, 1H, H-3), 2.07 (ddd, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 13.6$ Hz, $J_{5\text{ax},6} = 11.3$ Hz, $J_{5\text{ax},4} = 1.8$ Hz, 1H, H-5ax), 1.35 (d, $J_{8,3} = 7.2$ Hz, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.6 (C-2), 99.4 (C-7), 84.3 (C-6), 66.7 (C-4), 41.2 (C-3), 32.5 (C-5), 12.6 (C-8).

3,4-trans-4,6-trans

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.09 (dd, $J_{6,5\text{ax}} = 11.0$ Hz, $J_{6,5\text{eq}} = 3.7$ Hz, 1H, H-6), 4.12 (q, $J_{4,3} = 3.8$ Hz, 1H, H-4), 3.13 (br. s., 1H, OH), 2.73 (qdd, $J_{3,8} = 7.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{3,5\text{eq}} = 0.9$ Hz, 1H, H-3), 2.51 (dtd, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 14.5$ Hz, $J_{5\text{eq},4} = 3.6$ Hz, $J_{5\text{eq},6} = 3.6$ Hz, $J_{5\text{eq},3} = 1.1$ Hz, 1H, H-5eq), 2.20 (ddd, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 14.5$ Hz, $J_{5\text{ax},6} = 11.1$ Hz, $J_{5\text{ax},4} = 4.0$ Hz, 1H, H-5ax), 1.33 (d, $J_{8,3} = 7.3$ Hz, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.1 (C-2), 98.6 (C-7), 83.6 (C-6), 67.8 (C-4), 42.6 (C-3), 30.0 (C-5), 15.1 (C-8).

3,4-trans-4,6-cis

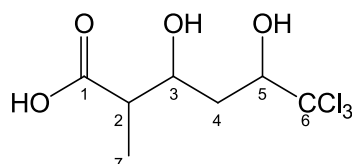
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.74 (dd, $J_{6,5\text{ax}} = 11.4$ Hz, $J_{6,5\text{eq}} = 4.3$ Hz, 1H, H-6), 3.85 (ddd, $J_{4,5\text{ax}} = 11.5$ Hz, $J_{4,3} = 10.4$ Hz, $J_{4,5\text{eq}} = 3.9$ Hz, 1H, H-4), 2.78 (dt, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 13.1$ Hz, $J_{5\text{eq},4} = 4.0$ Hz, 1H, H-5eq), 2.46 (dq, $J_{3,4} = 10.2$ Hz, $J_{3,8} = 6.9$ Hz, 1H, H-3), 2.00 (dt, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 13.1$ Hz, $J_{5\text{ax},4} = 11.4$ Hz, 1H, H-5ax), 1.40 (d, $J_{8,3} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.7 (C-2), 98.7 (C-7), 83.7 (C-6), 67.9 (C-4), 44.4 (C-3), 33.8 (C-5), 13.0 (C-8).

3,4-cis-4,6-cis

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.74 (dd, $J_{6,5\text{ax}} = 11.0$ Hz, $J_{6,5\text{eq}} = 4.9$ Hz, 1H, H-6), 4.39 (dt, $J_{4,5\text{eq}} = 7.5$ Hz, $J_{4,5\text{ax}} = 3.9$ Hz, 1H, H-4), 2.84 (ddd, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 14.7$ Hz, $J_{5\text{eq},4} = 7.4$ Hz, $J_{5\text{eq},6} = 4.9$ Hz, 1H, H-5eq), 2.73 (qd, $J_{3,8} = 6.9$ Hz, $J_{3,4} = 3.8$ Hz, 1H, H-3), 2.19 (ddd, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 14.8$ Hz, $J_{5\text{ax},6} = 11.0$ Hz, $J_{5\text{ax},4} = 4.0$ Hz, 1H, H-5ax), 1.36 (d, $J_{8,3} = 6.8$ Hz, 3H, H-8).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 246$ [M⁺] (1), 229 (0), 211 (1), 193 (9), 189 (1), 183 (1), 173 (1), 165 (1), 155 (6), 149 (3), 143 (1), 137 (2), 129 (100), 125 (4), 117 (9), 111 (67), 109 (22), 101 (19), 91 (6), 83 (35), 73 (45), 57 (72), 49 (5), 47 (3), 45 (22), 43 (20), 39 (13).

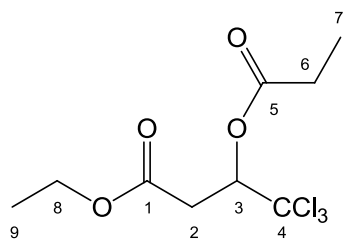


¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ [ppm] = 4.29 (dd, $J_{5,4b} = 10.1$ Hz, $J_{5,4a} = 1.6$ Hz, 5H, H-5), 4.01 (ddd, $J_{3,4a} = 10.8$ Hz, $J_{3,2} = 7.0$ Hz, $J_{3,4b} = 1.9$ Hz, 6H, H-3), 2.54 (quin, $J_{2,3} = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 2.08 (ddd, $J_{4a,4b} = 13.9$ Hz, $J_{4a,3} = 10.8$ Hz, $J_{4a,5} = 1.6$ Hz, 6H, H-4a), 1.79 (ddd, $J_{4b,4a} = 13.9$ Hz, $J_{4b,5} = 10.2$ Hz, $J_{4b,3} = 2.1$ Hz, 5H, H-4b), 1.17 (d, $J_{7,2} = 7.2$ Hz, 13H, H-7).

5.3.16 3-Propionyl-4,4,4-trichlorobuttersäureethylester (159)

157

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.00 (dd, $J_{3,2b} = 9.7$ Hz, $J_{3,2a} = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.08 - 4.22 (m, 2H, H-8), 3.19 (dd, $J_{2a,2b} = 16.2$ Hz, $J_{2a,3} = 2.6$ Hz, 1H, H-2a), 2.87 (dd, $J_{2b,2a} = 16.3$ Hz, $J_{2b,3} = 9.7$ Hz, 1H, H-2b), 2.44 (qd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-6), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-7).

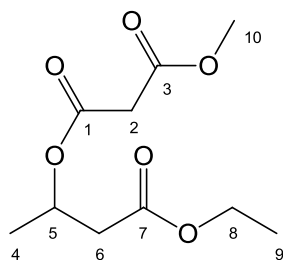
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.1 (C-5), 168.6 (C-1), 99.0 (C-4), 77.0 (C-3), 61.4 (C-8), 36.5 (C-2), 27.4 (C-6), 14.0 (C-9), 8.9 (C-7).

MS (EI, 70 eV) m/z = 290 (0)[M^+], 255 (1), 245 (3), 217 (0), 189 (2), 181 (3), 173 (6), 171 (3), 153 (3), 143 (3), 125 (2), 117 (6), 109 (7), 99 (2), 97 (2), 83 (3), 71 (4), 57 (100).

5.3.17 (4-Ethoxy-4-oxobutan-2-yl)-methyl-malonat (161)

Zu einer Lösung von 492 μL 3-Hydroxybuttersäureethylester (500 mg, 3.78 mmol) in 7 mL Dichlormethan werden 450 μL Chlormethylmalonsäure (573 mg, 4.2 mmol) und eine katalytische Menge DMAP gegeben.^[455] Es wird 3h am Rückfluss erhitzt. Dann wird auf 20 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die organische Phase mit 10 mL Dichlormethan verdünnt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 790 mg hellgelbes, flüssiges Rohprodukt erhalten, die zu 95% (GC) das gewünschte Produkt enthalten, entsprechend einer Ausbeute von 751 mg (3.23 mmol, 85%).

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.34 (ddq, $J_{5,6a} = 7.3$ Hz, $J_{5,6b} = 6.3$ Hz, $J_{5,4} = 6.1$ Hz, 1H, H-5), 4.15 (q, $J_{8,9} = 7.2$ Hz, 2H, H-8), 3.74 (s, 3H, H-10), 3.35 (s, 2H, H-2), 2.67 (dd, $J_{6a,6b} = 15.7$ Hz, $J_{6a,5} = 7.3$ Hz, 1H, H-6a), 2.51 (dd, $J_{6b,6a} = 15.7$ Hz, $J_{6b,5} = 6.1$ Hz, 1H, H-6b), 1.33 (d, $J_{4,5} = 6.3$ Hz, 3H, H-4), 1.26 (t, $J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 169.2 (C-7), 166.1 (C-1), 164.9 (C-3), 68.0 (C-5), 60.0 (C-8), 51.7 (C-10), 40.8 (C-2), 40.0 (C-6), 19.0 (C-4), 13.4 (C-9).

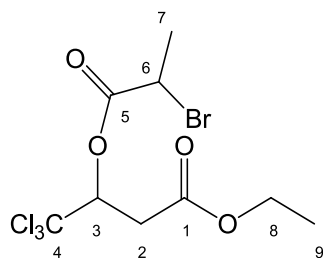
MS (EI, 70 eV) m/z = 232 [M^+ , fehlt], 201 (7), 187 (25), 155 (18), 146 (8), 131 (67), 119 (45), 114 (73), 101 (100), 87 (34), 85 (39), 73 (39), 69 (99), 59 (66), 57 (27).

5.3.18 3-((α -Brompropanoyl)oxy)-4,4,4-trichlorobuttersäure-ethylester (166)

In 7 mL Dichlormethan werden 150 mg des Esters **117** (0.64 mmol), 63 μL 2-Brompropionsäure (107 mg, 0.7 mmol) und 8 mg DMAP (0.064 mmol) gelöst und auf 0°C abgekühlt.^[221] Dann werden 134 mg EDC Hydrochlorid (0.7 mmol) zugegeben, und es wird 6h gerührt, wobei sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur aufwärmt. Dann werden 5 mL Ethylacetat zugegeben. Es wird zunächst mit 10 mL Wasser, dann mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zunächst am Rotationsverdampfer und dann am Hochvakuum zur Trockne eingeengt. Es werden 205 mg farbloses Rohprodukt erhalten, welches zu 98% (GC) das gewünschte Produkt enthält, entsprechend 201 mg Ausbeute (0.54 mmol, 84%).

R_f = 0.39 (Pentan/Diethylether 2:1).

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.01 (dd, $J_{3,2b} = 9.9$ Hz, $J_{3,2a} = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-6), 4.18 (qd, $J_{8,9} = 7.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 2H, H-8), 3.23 (dd, $J_{2a,2b} = 16.4$ Hz, $J_{2a,3} = 2.5$ Hz, 1H, H-2a), 2.94 (dd, $J_{2b,2a} = 16.7$ Hz, $J_{2b,3} = 9.9$ Hz, 1H, H-2b), 1.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-7), 1.27 (t, $J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 168.3 (C-1 oder C-5), 167.9 (C-1 oder C-5), 98.3 (C-4), 78.1 (C-3), 61.5 (C-8), 39.0 (C-6), 36.2 (C-2), 21.4 (C-7), 14.0 (C-9).

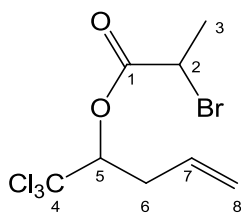
MS (EI, 70 eV) m/z = 372 (0), 370 (1), 368 (0) [M^+], 345 (1), 343 (2), 341 (1), 327 (8), 325 (13), 324 (10), 307 (1), 305 (1), 291 (1), 289 (2), 261 (4), 251 (6), 244 (4), 217 (3), 198 (5), 189 (23), 181 (10), 171 (42), 153 (40), 143 (22), 135 (68), 125 (18), 117 (41), 109 (100), 107 (70), 99 (28), 89 (5), 83 (8), 71 (12), 56 (16), 55 (15).

5.3.19 α -Brompropionsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester (177)

Es werden 12.0 g 1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol **132** (63 mmol) in 100 mL Dichlormethan gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt.^[170] Dann werden 10.1 mL Pyridin (9.90 g, 125 mmol) zugegeben, gefolgt von 13.1 mL α -Brompropionylbromid (26.90 g, 125 mmol). Dann wird 1h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird nacheinander mit 100 mL 0.1M Salzsäure und 100 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan/TBME 40:1). Es werden 17.3 g Produkt in zwei Diastereomeren erhalten (53.3 mmol, 84%). Das Diastereomerenverhältnis ($\alpha\text{RS},2\text{SR}/\alpha\text{RS},2\text{RS}$) beträgt 1.73:1.

$R_f = 0.25$ (Pentan/TBME 40:1)

NMR

 ***α RS,2SR***

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.75 (dddd, $J_{7,8e} = 17.0$ Hz, $J_{7,8z} = 10.1$ Hz, $J_{7,6b} = 8.1$ Hz, $J_{7,6a} = 5.9$ Hz, 1H, H-7), 5.57 (dd, $J_{5,6b} = 10.2$ Hz, $J_{5,6a} = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 5.23 (dq, $J_{8e,7} = 17.0$ Hz, $J_{8e,6a} = 1.5$ Hz, 1H, H-8e), 5.17 (dq, $J_{8z,7} = 10.1$ Hz, $J_{8z,6b} = 1.3$ Hz, 1H, H-8z), 4.43 (q, $J_{2,3} = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 3.00 (dddt, $J_{6a,6b} = 14.7$ Hz, $J_{6a,7} = 5.8$ Hz, $J_{6a,5} = 2.5$ Hz, $J_{6a,8e} = 1.5$ Hz, 1H, H-6a), 2.62 (dddt, $J_{6b,6a} = 14.4$ Hz, $J_{6b,5} = 10.4$ Hz, $J_{6b,7} = 8.1$ Hz, $J_{6b,8z} = 1.0$ Hz, 1H, H-6b), 1.87 (d, $J_{3,2} = 6.8$ Hz, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 168.5 (C-1), 131.2 (C-7), 119.9 (C-8), 98.9 (C-4), 80.8 (C-5), 39.2 (C-2), 35.2 (C-6), 21.7 (C-3).

 α RS,2RS

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.77 (dddd, $J_{7,8e} = 16.9$ Hz, $J_{7,8z} = 10.1$ Hz, $J_{7,6b} = 8.0$ Hz, $J_{7,6a} = 6.1$ Hz, 1H, H-7), 5.56 (dd, $J_{5,6b} = 10.1$ Hz, $J_{5,6a} = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 5.24 (dq, $J_{8e,7} = 16.9$ Hz, $J_{8e,6b} = 1.4$ Hz, 1H, H-8e), 5.18 (dq, $J_{8z,7} = 10.1$ Hz, $J_{8z,6a} = 1.2$ Hz, 1H, H-8z), 4.45 (q, $J_{2,3} = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 2.99 (dddt, $J_{6a,6b} = 14.7$ Hz, $J_{6a,7} = 6.3$ Hz, $J_{6a,5} = 2.5$ Hz, $J_{6a,8e} = 1.4$ Hz, 1H, H-6a), 2.63 (dddt, $J_{6b,6a} = 14.6$ Hz, $J_{6b,5} = 10.1$ Hz, $J_{6b,7} = 8.0$ Hz, $J_{6b,8e} = 1.0$ Hz, 1H, H-6b), 1.87 (d, $J_{3,2} = 6.8$ Hz, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 168.7 (C-1), 131.0 (C-7), 120.0 (C-8), 99.0 (C-4), 80.9 (C-5), 39.2 (C-2), 35.1 (C-6), 21.7 (C-3).

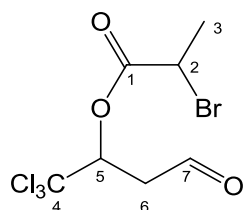
MS (EI, 70 eV) m/z = 322 [M^+ , fehlt], 287 (1), 246 (0), 205 (1), 170 (5), 153 (1), 143 (0), 135 (100), 117 (4), 107 (38), 99 (16), 83 (3), 73 (5), 69 (2), 65 (10), 63 (3), 56 (7), 55 (6), 53 (2), 51 (2), 41 (16), 39 (15).

5.3.20 α -Brompropionsäure-(1,1,1-trichlor-4-oxobutan-2-yl)ester(176)

Es werden 17.6 g des Esters **177** (54.3 mmol) in 170 mL einer Mischung aus trockenem Dichlormethan und Methanol (5:1) gelöst und eine katalytische Menge Natriumhydrogencarbonat zugegeben.^[261,262] Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt,

und dann wird ein Ozon/Disauerstoffgemisch (generiert im Elektrophorese-Ozonolysator) eingeleitet, bis sie sich nach 2.5h deutlich hellblau verfärbt. Durch Einleiten von Stickstoff wird danach überschüssiges Ozon aus der Reaktionsmischung entfernt. Dann werden 4.1 mL Dimethylsulfid (3.48 g, 56.0 mmol) zu der nun farblosen Lösung gegeben, das Kältebad wird entfernt und die Lösung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wird weitere 1.5h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Natriumhydrogencarbonat abfiltriert und die Lösung wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das entstandene DMSO wird größtenteils im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan/TBME erst 4:1, dann 1:2). Es werden 15.14 g zähflüssiges Produkt in zwei Diastereomeren erhalten (46.4 mmol, 84%).

$R_f = 0.21$ (Pentan/TBME 3:1)



NMR

$\alpha RS, 2SR$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 9.77 - 9.78 (m, 1H, H-7), 6.06 (dd, $J_{5,6b} = 8.8$ Hz, $J_{5,6a} = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 4.41 (q, $J_{2,3} = 7.0$ Hz, 1H, H-2), 3.34 (ddd, $J_{6a,6b} = 17.9$ Hz, $J_{6a,5} = 2.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-6a), 3.12 (ddd, $J_{6b,6a} = 17.9$ Hz, $J_{6b,5} = 8.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-6b), 1.87 (d, $J_{3,2} = 6.8$ Hz, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 195.6 (C-7), 168.0 (C-1), 98.4 (C-4), 76.5 (C-5), 44.8 (C-6), 38.8 (C-2), 21.4 (C-3).

$\alpha RS, 2RS$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 9.78 (dd, $J_{7,6b} = 1.5$ Hz, $J_{7,6a} = 0.8$ Hz, 1H, H-7), 6.07 (dd, $J_{5,6b} = 8.6$ Hz, $J_{5,6a} = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (q, $J_{2,3} = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 3.31 (ddd, $J_{6a,6b} = 17.9$ Hz, $J_{6a,5} = 2.8$ Hz, $J_{6a,7} = 0.8$ Hz, 1H, H-6a), 3.12 (ddd, $J_{6b,6a} = 17.9$ Hz, $J_{6b,5} = 8.6$ Hz, $J_{6b,7} = 1.5$ Hz, 1H, H-6b), 1.86 (d, $J_{3,2} = 7.1$ Hz, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 195.4 (C-7), 168.1 (C-1), 98.4 (C-4), 76.6 (C-5), 44.8 (C-6), 38.8 (C-2), 21.4 (C-3).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 324$ [M^+ , fehlt], 314 (0), 263 (3), 261 (2), 207 (1), 189 (3), 181 (5), 173 (0), 153 (8), 144 (3), 137 (26), 135 (18), 125 (1), 117 (9), 109 (100), 107 (38), 83 (13), 73 (22), 56 (14), 55 (13), 49 (7), 47 (6), 45 (7), 43 (9).

5.3.21 4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (46)

Mit Samariumdiiodid

Der Ester **176** (500mg, 1.53 mmol) wird in 70 mL THF gelöst, und die Lösung wird auf -45°C abgekühlt.^[227,276] Es werden nach und nach 40 mL einer Lösung von Samariumdiiodid (0.1M in THF, 4 mmol) zugegeben. Nach der Zugabe weniger Milliliter der Samariumdiiodidlösung verfärbt sich die Reaktionsmischung zunächst grün, aber die Farbe schlägt innerhalb von Sekunden ins Gelbe um. Nach Zugabe der Hälfte der Lösung entfärbt sich die Reaktionsmischung nur noch langsam. Nach Zugabe der gesamten Lösung bleibt sie zunächst grün. Es wird 10 Minuten bei -45 bis -40°C gerührt und dann langsam aufgewärmt. Bei -30°C ist die Lösung wieder gelb. Es werden einige Milliliter Samariumdiiodidlösung zugegeben und dann unter Aufwärmen weiter gerührt. Bei -10°C wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts ergibt 109 mg Produkt (0.44 mmol, 29%). Das Diastereomerenverhältnis (3,4-*cis*-4,6-*trans*/3,4-*trans*-4,6-*trans*) beträgt 1.49:1.

Mit Ytterbiumdiiodid

Es werden 400 mg Ytterbium (2.31 mmol) in 60 mL THF suspendiert.^[269] Dann werden 186 μL Diiodmethan (619 mg, 2.31 mmol) zugegeben. Es wird 3h gerührt, wobei sich das Metall auflöst und die Lösung sich gelb-grün verfärbt.

In einem separaten Reaktionsgefäß werden 100 mg des Esters **176** (0.31 mmol) in 30 mL THF gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, und es werden in Etappen insgesamt 55 mL der Ytterbiumdiiodidlösung zugegeben, wobei sich die Lösung schwach rotbraun verfärbt. Nachdem sich das Edukt vollständig umgesetzt hat wird durch Zugabe von 30 mL gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen trennen sich nur schlecht. Die organische Phase wird weitestgehend

abgetrennt, und die wässrige Phase wird mit TBME versetzt. Die Phasen werden durch Zentrifugation getrennt, die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 245 mg Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 30 mg eines Produktgemischs, von denen 23 mg das gewünschte Produkt in zwei Diastereomeren sind (0.09 mmol, 30%). Das Diastereomerenverhältnis (3,4-*cis*-4,6-*trans*/3,4-*trans*-4,6-*trans*) beträgt 0.66:1.

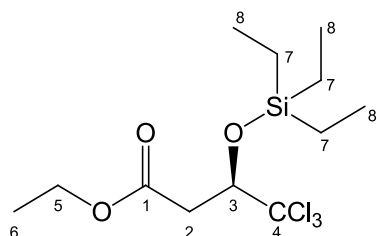
Zu spektroskopischen Daten s. Kap 5.3.15

5.3.22 (*R*)-4,4,4-Trichlor-3-((triethylsilyl)oxy)buttersäure-ethylester (191)

Eine Lösung von 1.0 g des Esters **117** (4.3 mmol) in 40 mL Dichlormethan wird mit 0.75 mL 2,6-Lutidin (0.69 g, 6.4 mmol) versetzt.^[106,166] Es werden 1.03 mL (1.2 g, 4.7 mmol) Triethylsilyltriflat zugetropft. Dann wird 150 Minuten bei Raumtemperatur geführt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit Pentan/Diethylether (5:1) werden 1.3 g Produkt in Form eines farblosen Öls erhalten (33.9 mmol, 90%).

$R_f = 0.7$ (Pentan/Diethylether 5:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.73 (dd, $J_{3,2b} = 8.1$ Hz, $J_{3,2a} = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.19 (qd, $J_{5,6} = 7.2$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H, H-5), 3.11 (dd, $J_{2a,2b} = 16.4$ Hz, $J_{2a,3} = 2.3$ Hz, 1H, H-2a), 2.70 (dd, $J_{2b,2a} = 16.4$ Hz, $J_{2b,3} = 8.3$ Hz, 1H, H-2b), 1.29 (t, $J_{6,5} = 7.1$ Hz, 3H, H-6), 0.95 - 1.01 (m, 9H, H-8), 0.67 - 0.75 (m, 6H, H-7).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 170.4 (C-1), 102.8 (C-4), 80.6 (C-3), 61.1 (C-5), 39.7 (C-2), 14.1 (C-6), 6.7 (3xC-8), 5.1 (3xC-7).

MS (EI, 70 eV) m/z = 348 [M^+ , fehlt], 319 (45), 305 (3), 303 (3), 293 (3), 291 (3), 245 (5), 231 (4), 227 (5), 219 (3), 217 (3), 199 (4), 185 (13), 167 (3), 153 (100), 135 (8), 131 (10), 129 (11), 127 (13), 121 (58), 115 (21), 103 (12), 99 (11), 93 (43), 87 (23), 75 (12), 71 (9), 65 (7), 59 (15), 55 (6), 47 (6), 45 (8), 43 (6).

5.3.23 (*R*)-4,4,4-Trichlor-3-((triethylsilyl)oxy)butanal (**192**)

Es werden 3 g des Esters **191** (8.58 mmol) in 100 mL Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt.^[106] Bei dieser Temperatur werden langsam 9.44 mL einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1M in Dichlormethan 9.44 mmol) zugegeben. Danach wird 150 Minuten bei -78°C gerührt. Dann werden 7 mL Methanol zugegeben und es wird 5 Minuten gerührt. Es werden 50 mL einer Mischung aus 1M Natriumkaliumtartrat in Wasser und wässriger pH 7-Pufferlösung (3:1) zugegeben. Unter starkem Rühren wird auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es bildet sich eine viskose Emulsion, die über Celite abfiltriert wird. Der Rückstand wird mit TBME gewaschen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 2.24 g flüssiges, farbloses Rohprodukt erhalten (7.33 mmol, 85%), das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

R_f = 0.37 (Pentan/TBME 40:1)

MS (EI, 70 eV) m/z = 304 [M^+ , fehlt], 275 (12), 239 (1), 219 (4), 217 (4), 211 (8), 183 (37), 155 (7), 147 (6), 135 (5), 129 (54), 127 (21), 121 (100), 119 (17), 115 (19), 109 (12), 101 (28), 93 (75), 91 (31), 87 (25), 83 (8), 81 (7), 73 (14), 65 (13), 63 (7), 59 (19), 55 (10), 45 (12), 39 (3).

5.3.24 (*R*)-Triethyl(1,1,1-trichlorpen-4-en-2-yl)oxysilan (**193**)

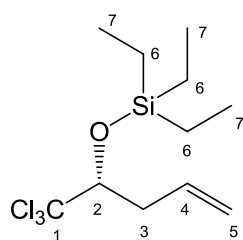
Der Aldehyd **192** (200 mg, 0.65 mmol) wird in 30 mL THF gelöst.^[291] Eine Lösung von TEBBES Reagenz (0.5M in Toluol) wird tropfenweise zugegeben. Der Reaktionsfortschritt wird in regelmäßigen Abständen per Gaschromatographie

kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts wird 5 Minuten weitergerührt. Dann werden 30 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die organische Phase wird mit TBME versetzt und abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit TBME extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel ergibt 100 mg Produkt (0.33 mmol, 51%).

$R_f = 0.72$ (100% Pentan).

$[\alpha]_D^{24.8} = 21.47^\circ$ (in CH_2Cl_2).

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.86 (dddd, $J_{4,5e} = 17.2$ Hz, $J = 10.1$ Hz, $J_{4,3b} = 7.4$ Hz, $J_{4,3a} = 6.8$ Hz, 1H, H-4), 5.18 (dq, $J_{5e,4} = 17.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-5e), 5.13 - 5.17 (m, 1H, H-5z), 4.13 (dd, $J_{2,3b} = 8.5$ Hz, $J_{2,3a} = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 2.84 (dddt, $J_{3a,3b} = 14.3$ Hz, $J_{3a,4} = 6.8$ Hz, $J_{3a,2} = 2.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-3a), 2.43 (dddt, $J_{3b,3a} = 14.3$ Hz, $J_{3b,2} = 8.4$ Hz, $J_{3b,4} = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-3b), 0.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H, 3xH-7), 0.66 - 0.74 (m, 6H, 3xH-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 134.0 (C-4), 118.5 (C-5), 103.6 (C-1), 83.9 (C-2), 38.3 (C-3), 6.8 (3xC-7), 5.4 (3xC-6).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 302$ [M^+ , fehlt], 273 (0), 263 (1), 261 (1), 239 (3), 237 (4), 234 (1), 232 (1), 211 (1), 209 (1), 205 (2), 203 (2), 199 (2), 197 (3), 187 (3), 185 (7), 179 (3), 177 (3), 159 (1), 157 (2), 141 (1), 139 (1), 137 (2), 135 (3), 129 (8), 127 (10), 123 (37), 121 (100), 119 (12), 117 (34), 115 (29), 103 (2), 101 (6), 99 (9), 95 (19), 93 (53), 91 (23), 89 (62), 87 (25), 83 (3), 81 (10), 75 (11), 67 (3), 65 (13), 59 (15), 53 (22), 47 (5), 45 (6), 41 (15), 39 (7).

5.3.25 (*R*)-1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol (132)

Zu 10 mL THF werden 200 μL einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (0.2 mmol) gegeben.^[292] Es werden 23 μL Essigsäure (24 mg, 0.4 mmol)

zugegeben, und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 55 mg des Silylethers **193** (0.18 mmol) in 2 mL THF wird zugegeben. Die Reaktion wird für 15 Minuten bei 0°C gerührt, wonach das Edukt vollständig umgesetzt ist. Die Reaktionsmischung wird mit 15 mL gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und mit TBME verdünnt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 mL TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Es werden 25 mg Rohprodukt (0.13 mmol, 65%) erhalten, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden. Säulenchromatographische Aufreinigung eines erneuten Ansatzes reduziert die Ausbeute auf 43%. Die skalaren spektroskopischen und spektrometrischen Daten entsprechen denen des Racemats (Kap. 5.3.7).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.3} = 36.39^{\circ}$ (in CH_2Cl_2).

5.3.26 ($\alpha S,2R$)- α -Brompropionsäure-1,1,1-trichloropent-4-en-2-ylester (**177**)

Es wird eine Lösung von 25 mg des (*R*)-Enantiomers des Alkohols **132** (0.13 mmol) in 5 mL THF hergestellt und auf 0°C abgekühlt.^[221] Es werden 18 μL (*S*)-2-Brompropionsäure (31 mg, 0.2 mmol) und 2.5 mg DMAP (0.02 mmol) zugegeben. Dann wird mit 38 mg EDC Hydrochlorid (0.2 mmol) als Lösung in wenig Dichlormethan versetzt. Es wird 4.5h gerührt, wobei sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur aufwärmt. Dann wird Ethylacetat zugegeben. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, und die resultierende wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (40:1) ergibt 19 mg Produkt (0.059 mmol, 45%). Die skalaren spektroskopischen und spektrometrischen Daten entsprechen denen des Überschußdiastereomers aus Kap. 5.3.19.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.7} = -10.78^{\circ}$ (in CH_2Cl_2).

5.3.27 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (203)

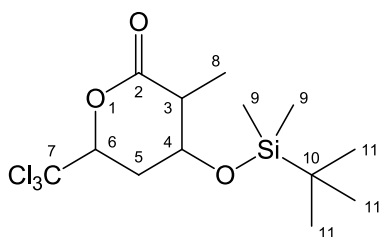
Es werden 100 mg des Lactons **46** (0.4 mmol) in 5 mL DMF gelöst.^[296] Dann werden zunächst 116 μ L 2,6-Lutidin (107 mg, 1 mmol) und dann 138 μ L TBDMS-Triflat (159 mg, 0.6 mmol) zugegeben. Es wird 5h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit TBME versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gessättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Es werden 81 mg Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 45 mg Produktfraktionen, die zu 78% das gewünschte Produkt enthalten (35 mg, 0.10 mmol, 24%) in 4 Diastereomeren. Es werden 35 mg Edukt in zwei Diastereomeren (d.r. 3,4-*cis*-4,6-*trans*/3,4-*trans*-4,6-*trans* 5 : 1) zurückgewonnen (0.14 mmol, 35%).

Diastereomerenverhältnis *cis,trans*/*trans,trans*/*trans,cis*/*cis,cis*

Edukt 9.7 : 4.1 : 2 : 1

Produkt 1.37 : 3.83 : 1.56 : 1

NMR



3,4-*trans*-4,6-*trans*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 5.02 (dd, $J_{6,5ax} = 10.9$ Hz, $J_{6,5eq} = 3.8$ Hz, 1H, H-6), 4.04 (q, $J_{4,5eq} = 3.5$ Hz, 1H, H-4), 2.69 (qdd, $J_{3,8} = 7.6$ Hz, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-3), 2.38 (dtd, $J_{5eq,5ax} = 14.1$ Hz, $J_{5eq,6} = 3.8$ Hz, $J_{5eq,3} = 1.3$ Hz, 1H, H-5eq), 2.16 (ddd, $J_{5ax,5eq} = 14.2$ Hz, $J_{5ax,6} = 11.1$ Hz, $J_{5ax,4} = 3.3$ Hz, 1H, H-5ax), 1.32 (d, $J_{8,3} = 7.6$ Hz, 3H, H-8), 0.88 - 0.93 (m, 9H, H-11), 0.06 - 0.15 (m, 6H, H-9).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.2 (C-2), 98.9 (C-7), 83.7 (C-6), 69.0 (C-4), 43.3 (C-3), 30.3 (C-5), 25.6? (3xC-11), 17.9? (C-10), 15.4 (C-8), -4.7? (2xC-9).

3,4-*trans*-4,6-*cis*

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.72 (dd, $J_{6,5\text{ax}} = 11.4$ Hz, $J_{6,5\text{eq}} = 4.3$ Hz, 1H, H-6), 3.78 (ddd, $J_{4,5\text{ax}} = 11.4$ Hz, $J_{4,3} = 10.1$ Hz, $J_{4,5\text{eq}} = 4.0$ Hz, 1H, H-4), 2.63 (dt, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 13.4$ Hz, $J_{5\text{eq},6} = 4.3$ Hz, 1H, H-5eq), 2.47 (dq, $J_{3,4} = 10.1$ Hz, $J_{3,8} = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 2.01 (dt, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 13.4$ Hz, $J_{5\text{ax},6} = 11.4$ Hz, 1H, H-5ax), 1.37 (d, $J_{8,3} = 7.1$ Hz, 3H, H-8), 0.88 - 0.93 (m, 9H, H-11), 0.07 - 0.15 (m, 6H, H-9).

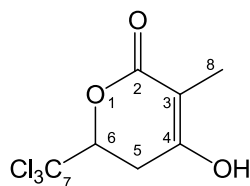
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.0 (C-2), 98.9 (C-7), 83.4 (C-6), 69.0 (C-4), 45.1 (C-3), 34.6 (C-5), 25.6? (3xC-11), 17.9? (C-10), 13.3 (C-8), -4.7? (2xC-9).

MS (EI, 70 eV) m/z = 360 [M^+ , fehlt], 303 (9), 287 (4), 285 (3), 249 (12), 247 (12), 211 (3), 183 (22), 157 (4), 137 (6), 129 (13), 115 (54), 111 (41), 103 (51), 101 (20), 99 (12), 93 (69), 83 (21), 75 (100), 73 (55), 67 (29), 57 (37), 55 (41), 45 (11), 41 (18), 39 (11).

5.3.28 3-Methyl-6-(trichlormethyl)dihydro-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dion (93)

Es wird eine Stammlösung von JONES-Reagenz aus 2.68 g Chromtrioxid (26.8 mmol) und 2.32 mL konz. Schwefelsäure (4.27 g, 43.5 mmol) in 5 mL Wasser hergestellt.^[305,306] In einem weiteren Reaktionsgefäß werden 500 mg des Lactons **46** (2.02 mmol) in 30 mL Aceton gelöst. Es wird auf 0°C abgekühlt. Dann werden langsam 2 Äquivalente Jones-Reagenz zugegeben. Nach vollständigem Umsatz des Edukts wird Isopropanol zugegeben, bis sich die Farbe der Reaktionsmischung ins grünliche ändert. Es werden 100 mL gesättigte Natriumchloridlösung und 100 mL TBME zugegeben. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 437 mg Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 129 mg Produkt in Form eines weißen Feststoffs (0.53 mmol, 26%).

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD-d_4) δ [ppm] = 5.03 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 2.93 - 3.00 (m, 2H, H-5), 1.74 - 1.78 (m, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOD-d_4) δ [ppm] = 168.9 (C-2 oder C-4), 165.7 (C-2 oder C-4), 99.2 (C-3 oder C-7), 98.9 (C-3 oder C-7), 83.5 (C-6), 30.5 (C-5), 8.6 (C-8).

MS (EI, 70 eV) m/z = 244 (3) $[\text{M}^+]$, 173 (17), 171 (17), 153 (9), 143 (28), 137 (5), 127 (76), 119 (15), 117 (12), 109 (20), 98 (2), 97 (5), 83 (82), 71 (31), 63 (8), 56 (100), 55 (21), 43 (22), 39 (11), 244 (3), 173 (17), 171 (17), 153 (9), 143 (28), 137 (5), 127 (76), 119 (15), 117 (12), 109 (20), 98 (2), 97 (5), 83 (82), 71 (31), 63 (8), 56 (100), 55 (21), 43 (22), 39 (11).

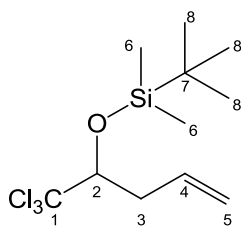
5.3.29 *tert*-Butyldimethyl((1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)oxy)silan (212)

Es wird eine Lösung von 6.0 g 1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol (**132**) (31.6 mmol), 5.7 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (38 mmol) und 5.15 g Imidazol (75.8 mmol) in 100 mL DMF hergestellt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 3h auf 70°C erwärmt. Es werden erneut 5.15 g Imidazol (75.8 mmol) und 5.7 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (38 mmol) zugegeben und weitere 2h bei 70°C erhitzt. Dann wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 mL Eiswasser und 200 mL TBME versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum zur Trockne eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 6.1 g Produkt von 86% Reinheit (Rest Disiloxan), entsprechend 5.24 g Ausbeute (17.25 mmol, 55%).

R_f = 0.9 (Pentan/TBME 40:1)

R_f = 0.8 (Pentan)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.89 (dddd, $J_{4,5e} = 17.2$ Hz, $J_{4,5z} = 10.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J_{4,3a} = 6.7$ Hz, 1H, H-4), 5.17 (dq, $J_{5e,4} = 17.1$ Hz, $J_{5e,3b} = 1.6$ Hz, 1H, H-5e), 5.12 - 5.16 (m, $J_{5z,4} = 10.3$ Hz, 1H, H-5z), 4.14 (dd, $J_{2,3b} = 7.3$ Hz, $J_{2,3a} = 3.3$ Hz, 1H, H-2), 2.88 (dddt, $J_{3a,3b} = 14.7$ Hz, $J_{3a,4} = 6.5$ Hz, $J_{3a,2} = 3.2$ Hz, $J_{3a,5e} = 1.6$ Hz, 1H, H-3a), 2.49 (dt, $J_{3b,3a} = 14.8$ Hz, $J_{3b,2} = 7.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-3b), 0.95 (s, 9H, H-8, 8, 8), 0.19 (s, 3H, H-6), 0.14 (s, 3H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 134.2 (C-4), 118.2 (C-5), 103.5 (C-1), 83.6 (C-2), 38.7 (C-3), 25.9 (3xC-8), 18.4 (C-7), -3.2 (C-6), -4.2 (C-6).

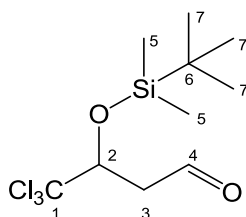
MS (EI, 70 eV) $m/z = 302$ [M^+ , fehlt], 261 (3), 245 (0), 209 (4), 205 (2), 191 (0), 185 (6), 183 (1), 175 (8), 169 (4), 157 (10), 151 (0), 149 (0), 135 (4), 129 (7), 117 (20), 115 (20), 113 (8), 99 (4), 93 (100), 89 (61), 81 (8), 75 (23), 73 (58), 65 (12), 57 (71), 53 (26), 45 (8), 41 (31), 39 (12).

5.3.30 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,4,4-trichlorobutanal (**213**)

Es werden 12.02 g *tert*-Butyldimethyl((1,1,1-trichloropent-4-en-2-yl)oxy)silan (**212**) (39.57 mmol) in 150 mL einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (5:1) gelöst.^[261,262] Dann wird eine katalytische Menge Natriumhydrogencarbonat zugegeben, und die Mischung wird auf -78°C abgekühlt. Es wird für 3.5h ein Ozon/Disauerstoffgemisch (generiert über einen Elektrophorese-Ozonolysator) durch die Lösung geleitet. Die gelbe Lösung wird mit 3.41 mL Dimethylsulfid (2.90 g, 46.68 mmol) versetzt und über Nacht gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Gaschromatographische Reaktionskontrolle zeigt quantitativen Umsatz des Edukts an. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan/TBME 1:1). Es werden 9.7 g Produkt erhalten (31.73 mmol, 80%).

$R_f = 0.5$ (Pentan/TBME 19:1).

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 9.87 (dt, $J_{4,3b} = 1.6$ Hz, $J_{4,3a} = 0.9$ Hz, 1H, H-4), 4.79 (ddd, $J_{2,3b} = 5.8$ Hz, $J_{2,3a} = 3.5$ Hz, $J_{2,4} = 0.8$ Hz, 1H, H-2), 3.20 (ddt, $J_{3a,3b} = 18.2$ Hz, $J_{3a,2} = 3.5$ Hz, $J_{3a,4} = 0.8$ Hz, 1H, H-3a), 2.94 (dddd, $J_{3b,3a} = 18.2$ Hz, $J_{3b,2} = 5.8$ Hz, $J_{3b,4} = 1.5$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-3b), 0.90 - 0.91 (m, $J = 1.0$ Hz, 9H, H-7), 0.23 (s, 3H, H-5), 0.10 (s, 3H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 197.9 (C-4), 102.8 (C-1), 78.1 (C-2), 48.9 (C-3), 25.8 (3xC-7), 18.3 (C-6), -4.3 (C-5), -4.7 (C-5).

MS (EI, 70 eV) m/z = 304 [M^+ , fehlt], 247 (19), 211 (3), 183 (100), 169 (4), 131 (8), 129 (7), 115 (30), 113 (29), 101 (50), 95 (43), 93 (100), 91 (25), 83 (8), 75 (32), 73 (60), 57 (45), 47 (11), 45 (17), 43 (11), 41 (31), 39 (14).

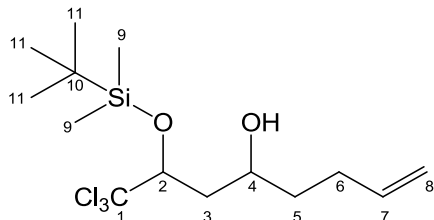
5.3.31 2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1,1,1-trichlorooct-7-en-4-ol (**214**)

Es werden 1.53 mL 4-Brom-1-buten (2.04 g, 15.11 mmol) in 1.53 mL Diethylether gelöst.^[313] Diese Lösung wird in eine Spritze überführt, und es wird zunächst eine geringe Menge zu einer Suspension von 340 mg Magnesium (14 mmol) in wenig Diethylether zugegeben. Die Reaktionsmischung wird erwärmt. Nach einsetzen der Reaktion wird der Rest der Lösung zugetropft, so dass der Ether leicht siedet. Nach Beendigung der Zugabe wird 5 Minuten unter Erwärmen nachgerührt. Dann wird die Lösung mit 10 mL Diethylether versetzt, und es werden 3.55 g des Aldehyds **213** (11.61 mmol), gelöst in 6 mL Diethylether, zugetropft. Dabei erhitzt sich die Lösung erneut zum Sieden. Nach Abklingen der Reaktion wird erneut für 2h am Rückfluß erhitzt. Dann wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Reaktionsmischung wird auf 100 mL ges. Ammoniumchloridlösung gegossen und mit etwas TBME versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 mL TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 3.75 g gelbes, flüssiges Rohprodukt

erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan/TBME 40:1). Es werden 2.16 g Produkt erhalten (5.97 mmol, 51%).

$R_f = 0.25$ (Pentan/TBME 40:1)

NMR (aus Reduktion von **215**)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.85 (ddt, $J_{7,8e} = 17.1$ Hz, $J_{7,8z} = 10.2$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-7), 5.08 (dq, $J_{8e,7} = 17.1$ Hz, $J_{8e,8z} = 1.7$ Hz, 1H, H-8e), 5.01 (ddt, $J_{8z,7} = 10.3$ Hz, $J_{8z,8e} = 2.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-8z), 4.33 (t, $J_{2,3a} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 3.93 (tt, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-4), 2.27 (ddd, $J_{3a,3b} = 15.1$ Hz, $J_{3a,2} = 5.0$ Hz, $J_{3a,4} = 4.3$ Hz, 1H, H-3a), 2.12 - 2.26 (m, 2H, H-6), 1.84 (ddd, $J_{3b,3a} = 15.0$ Hz, $J_{3b,4} = 9.0$ Hz, $J_{3b,2} = 4.9$ Hz, 1H, H-3b), 1.51 - 1.68 (m, 2H, H-5), 0.94 (s, 9H, H-11), 0.22 (s, 3H, H-9), 0.20 (s, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 138.1 (C-7), 115.2 (C-8), 103.9 (C-1), 81.3 (C-2), 69.5 (C-4), 42.9 (C-3), 36.7 (C-5), 29.8 (C-6), 25.9 (3xC-11), 18.3 (C-10), -3.8 (C-9), -4.4 (C-9).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 360$ [M^+ , fehlt], 303 (1), 285 (1), 261 (0), 249 (2), 239 (1), 231 (1), 221 (5), 213 (1), 204 (3), 199 (1), 183 (5), 175 (2), 157 (7), 139 (10), 129 (10), 115 (12), 101 (6), 93 (100), 85 (9), 81 (29), 75 (51), 73 (38), 67 (29), 57 (42), 55 (20), 41 (38).

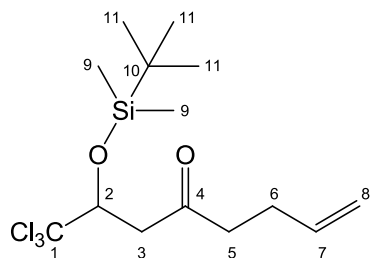
5.3.32 2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1,1,1-trichlorooct-7-en-4-on (**215**)

In 20 mL Dichlormethan werden 0.36 mL Oxalylchlorid (0.54 g, 4.25 mmol) gelöst und auf -60°C abgekühlt.^[301] Dann werden 0.61 mL DMSO (0.67 g, 8.58 mmol) vorsichtig zugegeben. Nach 2 Minuten wird eine Lösung von 1.3 g des Alkohols **214** (3.59 mmol) in 10 mL Dichlormethan langsam zu der -60°C kalten Lösung gegeben. Es wird weiter 15 Minuten zwischen -50°C und -60°C gerührt. Dann werden 2.60 mL Triethylamin (1.90 g, 18.78 mmol) zugegeben, und die Lösung wird aus Raumtemperatur aufgewärmt. Es wird mit 30 mL Wasser versetzt, und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 mL Dichlormethan

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird per automatischem Flash-Chromatographiesystem aufgereinigt. Es werden 1.12 g Produkt erhalten (3.11 mmol, 87%).

$R_f = 0.6$ (Pentan/TBME 19:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.81 (ddt, $J_{7,8e} = 17.1$ Hz, $J_{7,8z} = 10.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-7), 5.05 (dq, $J_{8e,7} = 17.2$ Hz, $J_{8e,8z} = 1.6$ Hz, 1H, H-8e), 5.00 (dq, $J_{8z,7} = 10.2$ Hz, $J_{8z,8e} = 1.5$ Hz, 1H, H-8z), 4.84 (dd, $J_{2,3b} = 6.4$ Hz, $J_{2,3a} = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 3.18 (dd, $J_{3a,3b} = 18.1$ Hz, $J_{3a,2} = 2.7$ Hz, 1H, H-3a), 2.83 (dd, $J_{3b,3a} = 18.1$ Hz, $J_{3b,2} = 6.4$ Hz, 1H, H-3b), 2.47 - 2.62 (m, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-5), 2.32 - 2.40 (m, $3xJ = 7.2$ Hz, $3xJ = 1.5$ Hz, 2H, H-6), 0.89 (s, 9H, H-11), 0.23 (s, 3H, H-9), 0.04 (s, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 205.6 (C-4), 136.6 (C-7), 115.6 (C-8), 103.2 (C-1), 78.9 (C-2), 47.9 (C-3), 42.7 (C-5), 27.4 (C-6), 25.9 (3xC-11), 18.3 (C-10), -4.3 (C-9), -4.9 (C-9).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 358$ [M^+ , fehlt], 343 (0), 323 (0), 301 (62), 265 (2), 241 (5), 229 (2), 223 (5), 217 (3), 204 (4), 189 (5), 183 (8), 175 (3), 155 (11), 143 (4), 127 (7), 117 (3), 113 (11), 109 (5), 101 (8), 93 (49), 83 (85), 75 (39), 73 (33), 55 (100), 41 (18), 39 (8).

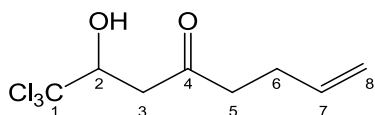
5.3.33 1,1,1-Trichlor-2-hydroxyoct-7-en-4-on (211)

Zu einer Lösung von 300 mg des Silyl ethers **215** (0.83 mmol) in 30 mL THF werden bei 0°C zügig hintereinander 114 μL Essigsäure (119 mg, 1.99 mmol) und 1 mL einer 1M Lösung von TBAF in THF (1 mmol) zugetropft.^[292] Es wird über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt. Dann wird mit 4 mL Essigsäure versetzt und auf 50 mL ges. Ammoniumchloridlösung gegossen. Die organische Phase wird mit

wenig Ethylacetat versetzt und abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zunächst am Rotationsverdampfer, dann am Hochvakuum zur Trockne eingengt. Es werden 682 mg Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (erst 9:1, dann 3:1) ergibt 153 mg farbloses, zähflüssiges Produkt (0.62 mmol, 75%).

$R_f = 0.26$ (Pentan/TBME 9:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.81 (ddt, $J_{7,8e} = 17.0$ Hz, $J_{7,8z} = 10.4$ Hz, $J_{7,6} = 6.5$ Hz, 1H, H-7), 5.05 (dq, $J_{8e,7} = 17.1$ Hz, $J_{8e,8z} = 1.6$ Hz, 1H, H-8e), 5.01 (dq, $J_{8z,7} = 10.3$ Hz, $J_{8z,8e} = 1.4$ Hz, 1H, H-8z), 4.67 (ddd, $J_{2,3b} = 9.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J_{2,3a} = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 3.73 - 3.77 (m, 1H, OH), 3.09 (dd, $J_{3a,3b} = 17.3$ Hz, $J_{3<,2} = 2.3$ Hz, 1H, H-3a), 2.93 (dd, $J_{3b,3a} = 17.3$ Hz, $J_{3b,2} = 9.0$ Hz, 1H, H-3b), 2.60 - 2.66 (m, 2H, H-5), 2.34 - 2.41 (m, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 207.1 (C-4), 136.5 (C-7), 115.7 (C-8), 102.4 (C-1), 78.7 (C-2), 44.4 (C-3), 42.8 (C-5), 27.4 (C-6).

MS (EI, 70 eV) m/z = 244 (1), 189 (26), 153 (43), 147 (2), 125 (12), 117 (15), 112 (12), 111 (13), 97 (6), 91 (4), 83 (69), 76 (4), 71 (4), 61 (4), 55 (100), 53 (13), 43 (21), 41 (15), 39 (30).

5.3.34 2-Brompropionsäure-(1,1,1-trichlor-4-oxooct-7-en-2-yl)ester (210)

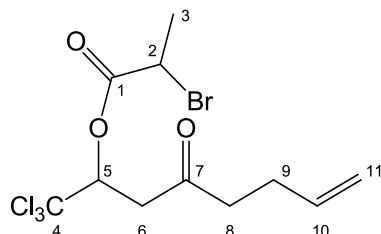
Zu einer Lösung von 100 mg des Alkohols **211** (0.41 mmol) werden bei 0°C zügig 40 μL 2-Brompropionsäure (69 mg, 0.45 mmol), 2 mg DMAP (0.02 mmol) und 100 mg EDC·HCl (0.52 mmol) zugegeben.^[221] Es wird bei 0°C gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt regelmäßig per GC kontrolliert wird. Nach 2.5h wird mit 15 mL Ethylacetat versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung deutlich eintrübt. Es wird auf 30 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Dann werden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 131 mg farbloses Rohprodukt

erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (60:1, dann 9:1) ergibt 85 mg Produkt in zwei Diastereomeren (0.22 mmol, 54%). Es werden 17 mg Decarboxylierungsprodukt erhalten.

$R_f = 0.67$ (Pentan/TBME 3:1)

$R_f = 0.39$ (Pentan/TBME 9:1)

NMR



$\alpha RS, 2SR / \alpha RS, 2RS$ (kursiv)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.06 (dd, $J_{5,6b} = 9.1$ Hz, $J_{5,6a} = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 6.03 - 6.07 (m, $J_{5,6b} = 9.1$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 5.75 - 5.85 (m, 1H, H-10), 5.80 (ddt, $J_{10,11e} = 17.0$ Hz, $J_{10,11z} = 10.3$ Hz, $J_{10,9} = 6.6$ Hz, 1H, H-10), 5.00 - 5.07 (m, 2H, H-11e, 11e), 4.98 - 5.03 (m, 2H, H-11z, 11z), 4.42 (q, $J_{2,3} = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 4.38 (q, $J_{2,3} = 7.0$ Hz, 1H, H-2), 3.27 (dd, $J_{6a,6b} = 17.7$ Hz, $J_{6a,5} = 2.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.24 (dd, $J_{6a,6b} = 17.7$ Hz, $J_{6a,5} = 3.3$ Hz, 1H, H-6a), 3.09 (dd, $J_{6b,6a} = 17.7$ Hz, $J_{6b,5} = 8.8$ Hz, 1H, H-6b), 3.08 (dd, $J_{6b,6a} = 17.7$ Hz, $J_{6b,5} = 9.1$ Hz, 1H, H-6b), 2.57 - 2.63 (m, 4H, H-8, 8), 2.32 - 2.39 (m, 4H, H-9, 9), 1.86 (d, $J_{3,2} = 7.1$ Hz, 3H, H-3), 1.83 - 1.87 (m, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 203.7 (C-7), 203.5 (C-7), 167.7 (C-1), 167.7 (C-1), 136.4 (C-10), 136.4 (C-10), 115.7 (C-11), 115.7 (C-11), 98.8 (C-4, C-4), 77.6 (C-5), 77.4 (C-5), 43.6 (C-6), 43.6 (C-6), 42.3 (C-8), 42.2 (C-8), 39.1 (C-2), 39.1 (C-2), 27.4 (C-9, C-9), 21.4 (C-3), 21.4 (C-3).

MS (EI, 70 eV) m/z = 378 [M^+ , fehlt], 323 (2), 305 (1), 259 (1), 243 (1), 226 (9), 191 (13), 171 (30), 153 (6), 143 (23), 135 (18), 127 (8), 117 (7), 109 (100), 107 (47), 96 (6), 91 (5), 83 (36), 73 (9), 63 (2), 55 (99), 43 (9), 41 (14), 39 (25).

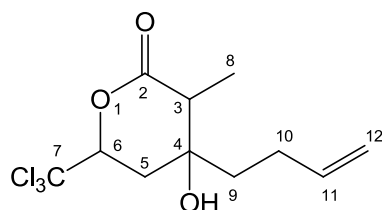
5.3.35 4-(But-3-en-1-yl)-4-hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (209)

Der α -Bromoester **210** (84 mg, 0.22 mmol) wird in 10 mL THF vorgelegt und die resultierende Lösung wird auf -45°C abgekühlt.^[227] Dann werden in Etappen 6.6 mL

einer 0.1M Samariumdiodidlösung in THF (0.66 mmol) zugetropft, wobei die resultierende Lösung sich zunächst schnell grün färbt, jedoch rasch von grün zu gelb übergeht. Nach Zugabe von etwa der Hälfte der Lösung entfärbt sich die Reaktionsmischung nur noch langsam, nach Zugabe von 5 mL bleibt sie grün. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 10 Minuten zwischen -40°C und -45°C gerührt. Dann wird das Kältebad entfernt, und die Lösung erwärmt sich langsam. Bei -30°C wird sie wieder farblos, und es werden geringe Mengen Samariumiodidlösung nachträglich hinzugegeben, so dass sie sich wieder grün verfärbt. Die Lösung wird bis auf -10°C erwärmen gelassen und dann mit 25 mL ges. Ammoniumchloridlösung versetzt. Dabei fallen größere Mengen weißer Feststoff aus. Die organische Phase wird durch Zugabe von TBME vergrößert. Dann werden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit je 15 mL TBME extrahiert. Die Phasentrennung wird jeweils durch kurzes Zentrifugieren der Mischung erleichtert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 79 mg gelbbraunes Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt 25 mg gelbes Produkt (0.08 mmol, 36%).

$R_f = 0.38$ (Pentan/TBME 1:1)

NMR



3,4-*cis*-4,6-*trans*/3,4-*trans*-4,6-*trans* (kursiv)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.87 (ddt, $J_{11,12e} = 16.9$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, *H*-11), 5.83 (ddt, $J_{11,12e} = 17.0$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, *H*-11), 5.13 (dq, $J_{12e,11a} = 17.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, *H*-12*e*), 5.12 (dq, $J_{12e,11} = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 3H, *H*-12*e*), 5.08 (dd, $J_{6,5b} = 11.0$ Hz, $J_{6,5a} = 4.2$ Hz, 4H, *H*-6), 5.04 - 5.08 (m, 7H, *H*-6, 12*z*, 12*z*), 2.73 (qd, $J_{3,8} = 7.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, *H*-3), 2.56 (dd, $J_{5a,5b} = 13.7$ Hz, $J_{5a,6} = 4.3$ Hz, 3H, *H*-5*a*), 2.51 (q, $J_{3,8} = 7.2$ Hz, 1H, *H*-3), 2.40 (ddd, $J_{5a,5b} = 14.3$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H, *H*-5*a*), 2.09 - 2.27 (m, 5H, *H*-10, 10), 2.05 (dd, $J_{5b,5a} = 14.1$ Hz, $J = 11.3$ Hz, 2H, *H*-5*b*), 1.98 (dd, $J_{5b,5a} = 13.7$ Hz, $J_{5b,6} = 11.1$ Hz, 5H, *H*-5*b*), 1.84 (dd, $J_{9a,9b} = 10.6$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, *H*-9*a*), 1.82 (dd, $J_{9a,9b} = 10.7$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 3H, *H*-9*a*), 1.73 (dd, $J_{9b,9a} = 11.0$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 3H,

H-9b), 1.70 (dd, $J_{9b,9a} = 10.7$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 3H, *H-9b*), 1.34 (d, $J_{8,3} = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 1.29 (d, $J_{8,3} = 7.5$ Hz, 1H, *H-8*).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.1 (*C-2*), 171.1 (C-2), 137.5 (*C-11*), 137.0 (C-11), 116.1 (*C-12*), 116.0 (C-12), 99.5 (C-7), 99.1 (*C-7*), 84.3 (*C-6*), 83.8 (C-6), 73.0 (*C-4*), 72.0 (C-4), 45.7 (*C-3*), 44.3 (C-3), 38.8 (C-9), 37.4 (*C-9*), 35.2 (C-5), 32.1 (*C-5*), 28.1 (C-10), 26.5 (*C-10*), 14.5 (*C-8*), 9.0 (C-8).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 300$ [M^+ , fehlt], 282 (5), 273 (1), 245 (38), 230 (37), 221 (3), 209 (5), 189 (15), 183 (5), 173 (25), 171 (22), 165 (9), 153 (11), 143 (17), 137 (36), 127 (36), 117 (9), 109 (33), 105 (17), 101 (11), 91 (13), 83 (63), 79 (11), 71 (70), 65 (11), 56 (100), 53 (35), 41 (37), 39 (21).

5.3.36 (*R*)-1,1,1-Trichlor-2-hydroxyoct-7-en-4-on (211)

Eine Suspension von 11 mg Kupfer(I)chlorid (0.11 mmol) in 10 mL Tetrahydrofuran wird auf 0°C abgekühlt.^[318, 320a] Dann werden langsam 5.32 mL einer 1M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF (5.32 mmol) zugetropft, wobei sich die grünliche Suspension grau verfärbt. Nach 5 Minuten wird langsam eine Lösung von 500 mg (*R*)-Trichlormethylpropiolacton (2.66 mmol) in 3 mL THF zugetropft. Die Lösung verfärbt sich schmutzig-grün. Der Reaktionsfortschritt wird per GC kontrolliert. Nach 30 Minuten steigt der Umsatz nicht mehr. Daher werden erneut 5.32 mL 1M Vinylmagnesiumbromidlösung in THF (5.32 mmol) zugegeben. Nach weiteren 15 Minuten wird mit 30 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wird mit TBME verdünnt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 139 mg Produkt in Form eines gelben Öls erhalten (0.57 mmol, 21%). Die skalaren spektroskopischen und spektrometrischen Daten entsprechen Kap. 5.3.33.

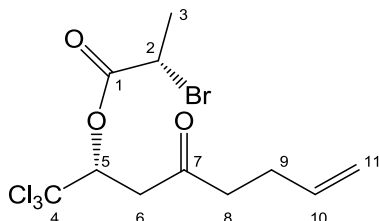
$[\alpha]_{\text{D}}^{20.5} = 29.1^\circ$ (in CH_2Cl_2).

5.3.37 ($\alpha S, 2R$)- α -Brompropionsäure-(1,1,1-trichlor-4-oxooct-7-en-2-yl)ester (**210**)

Es werden 14 mg des *R*-konfigurierten Hydroxyketons **211** (0.057 mmol) in 3 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt.^[221] Es werden 62 μ L einer Lösung von (S)-2-Brompropionsäure in Dichlormethan (100 μ L/mL, 10.47 mg, 0.068 mmol) und 10 μ L einer Lösung von DMAP in Dichlormethan (10 mg/mL, 0.1 mg, 0.8 μ mol) hinzugegeben, gefolgt von 13 mg EDC Hydrochlorid (0.068 mmol). Es wird 4h gerührt, wobei sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur aufwärmt. Dann wird auf Ethylacetat gegossen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 13 mg Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 5.2 mg Produkt (13.7 μ mol), entsprechend einer Ausbeute von 24%. Die skalaren spektroskopischen und spektrometrischen Daten entsprechen dem Überschußdiastereomer in Kap. 5.3.34.

$[\alpha]_D^{20.2} = 13.9^\circ$ (in CH_2Cl_2).

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.06 (dd, $J_{5,6b} = 9.2$ Hz, $J_{5,6a} = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 5.79 (ddt, $J_{10,11e} = 17.0$ Hz, $J_{10,11z} = 10.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-10), 5.04 (dq, $J_{11e,10} = 17.3$ Hz, $J_{11e,11z} = 1.6$ Hz, 1H, H-11e), 5.00 (dq, $J_{11z,10} = 10.3$ Hz, $J_{11z,11e} = 1.4$ Hz, 1H, H-11z), 4.38 (q, $J_{2,3} = 6.9$ Hz, 1H, H-2), 3.27 (dd, $J_{6a,6b} = 17.8$ Hz, $J_{6a,5} = 2.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.08 (dd, $J_{6b,6a} = 17.6$ Hz, $J_{6b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-6b), 2.56 - 2.62 (m, $2xJ = 7.3$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 2H, H-8), 2.31 - 2.39 (m, 2H, H-9), 1.86 (d, $J_{3,2} = 7.0$ Hz, 3H, H-3).

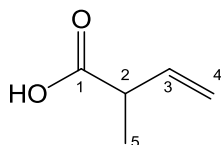
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 203.8 (C-7), 167.7 (C-1), 136.4 (C-10), 115.7 (C-11), 98.8 (C-4), 77.4 (C-5), 43.6 (C-6), 42.3 (C-8), 39.2 (C-2), 27.4 (C-9), 21.5 (C-3).

5.3.38 2-Methylbut-3-ensäure (234)

Magnesiumspäne (1.58 g, 65 mmol) werden mit etwas THF überschichtet.^[324] Dann wird eine Lösung von 6.14 mL 3-Chlor-1-buten (5 g, 55 mmol) in Tetrahydrofuran (1:1 v/v) über einen Zeitraum von 10 Minuten so zugetropft, dass das Solvens siedet. Nach Beendigung der Zugabe wird 5 Minuten gerührt und dann für 20 Minuten am Rückfluss erhitzt. Dann wird auf -78°C abgekühlt und mit einem großen Überschuss an Trockeneis versetzt. Das Kältebad wird entfernt, und es wird gerührt, bis das gesamte Trockeneis sublimiert oder umgesetzt ist. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die Lösung aufgewärmt und bei 0°C mit 50 mL 1M Salzsäure hydrolysiert, wobei starke Gasentwicklung auftritt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird noch zweimal mit insgesamt 50 mL 1M Salzsäure gewaschen, wobei sich Magnesiumreste vollständig lösen. Die wässrige Phase wird dreimal mit insgesamt 80 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das gelbe Rohprodukt wird im Vakuum fraktionierend destilliert (Sdp 86°C/22 mbar). Es werden 1.74 g farbloses, flüssiges Produkt erhalten (17.4 mmol, 32%).

$R_f = 0.29$ (Pentan/TBME 3:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 10.98 (br. s, 1H, OH), 5.94 (ddd, $J_{3,4e} = 17.3$ Hz, $J_{3,4z} = 10.2$ Hz, $J_{3,2} = 7.4$ Hz, 1H, H-3), 5.19 (dt, $J_{4e,3} = 17.3$ Hz, $J_{4e,4z} = 1.3$ Hz, 1H, H-4e), 5.15 (dt, $J_{4z,3} = 10.3$ Hz, $J_{4z,4e} = 1.1$ Hz, 1H, H-4z), 3.19 (quint, $J_{2,5} = 7.2$ Hz, $J_{2,3} = 7.2$ Hz, $J_{2,4e} = 1.3$ Hz, $J_{2,4z} = 1.3$ Hz, 1H, H-2), 1.31 (d, $J_{5,2} = 7.3$ Hz, 3H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 181.1 (C-1), 136.4 (C-3), 116.5 (C-4), 43.5 (C-2), 16.4 (C-5).

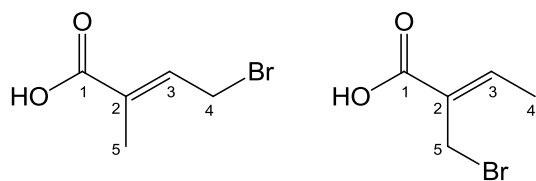
MS (EI, 70 eV) m/z = 100 [M^+] (4), 85 (59), 82 (5), 72 (4), 68 (2), 55 (100), 53 (28), 51 (16), 50 (16), 45 (51), 41 (28), 39 (56).

5.3.39 4-Bromtiglinsäure (**244**)

In 100 mL Tetrachlorkohlenstoff werden 10.0 g Tiglinsäure (99.88 mmol) gelöst.^[335] Es werden 19.58 g N-Bromsuccinimid (110.0 mmol) und eine katalytische Menge AIBN (260 mg) zugegeben. Dann wird die Suspension unter Lichtausschluss 4h am Rückfluss erhitzt. Danach werden die festen Bestandteile der Reaktionsmischung durch zweimalige Filtration weitestgehend entfernt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt ein nicht trennbares Produktgemisch von 4-Bromtiglinsäure (**244**) und (2-Brommethyl)crotonsäure (**250**) im Verhältnis 1.4:1, sowie geringe Mengen 4-Brom-2-(brommethyl)crotonsäure. Dieses Gemisch wird ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet. Die Ausbeute über alle Bromcarbonsäuren beträgt 13.17 g.

$R_f = 0.21$ (Pentan/Diethylether 9:1)

NMR



4-Bromtiglinsäure/2-Brommethylcrotonsäure

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.09 (br. s, 1H, COOH, COOH), 7.24 (q, $J_{3a,4} = 7.3$ Hz, 1H, $H-3$), 7.07 (tq, $J_{3,4} = 8.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, $H-3$), 4.22 - 4.25 (m, 2H, $H-5$), 4.04 (dd, $J_{4,3} = 8.3$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 2H, $H-4$), 1.97 (d, $J_{4,3} = 7.3$ Hz, 3H, $H-4$), 1.93 (d, $J_{5,3} = 1.5$ Hz, 3H, $H-5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.8 (C-1), 171.0 (C-1), 146.2 (C-3), 137.5 (C-3), 131.2 (C-2), 129.8 (C-2), 25.5 (C-4), 23.2 (C-5), 14.9 (C-4), 11.8 (C-5).

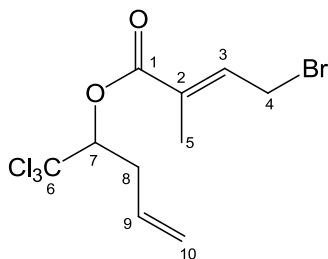
5.3.40 4-Bromtiglinsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester (**245**)

Es werden 528 mg 1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol (**132**) (2.8 mmol) in 10 mL THF gelöst und auf -78°C abgekühlt.^[332,342] Die Lösung wird langsam mit 1.9 mL einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.6M, 3.04 mmol) versetzt. Es wird 40 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 1.105 g 4-Bromtiglinsäurechlorid (hergestellt aus **244** und Oxalylchlorid) (5.6 mmol), gelöst in 2 mL THF zugegeben. Es wird 20 Minuten bei -78°C gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und weitere

20 Minuten gerührt, wobei sich die Lösung langsam aufwärmt. Es wird mit 20 mL Ethylacetat versetzt und mit 1M Salzsäure hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung am Flash-Chromatographieautomaten ergibt 184 mg Produkt (0.5 mmol, 19%) in Form eines gelblichen Öls.

$R_f = 0.40$ (Pentan/TBME 40:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.02 (tq, $J_{3,4} = 8.6$ Hz, 1H, H-3), 5.80 - 5.70 (m, 1H, H-9), 5.62 (dd, $J_{7,8a} = 10.0$ Hz, $J_{7,8b} = 2.65$ Hz, 1H, H-7), 5.22 - 5.16 (m, 1H, H-10a), 5.16 - 5.11 (m, 1H, H-10b), 4.05 (d, $J_{4,3} = 8.6$ Hz, 1H, H-4), 2.98 (ddq, $J_{8a,8b} = 14.7$ Hz, $J_{8a,9} = 6.1$ Hz, $J_{8a,7,10a,10b} = 1.3$ Hz, 1H, H-8a), 2.67 - 2.59 (m, 1H, H-8b), 1.96 (d, $J_{5,3} = 1.5$ Hz, 3H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 165.5 (C-1), 136.8 (C-3), 131.6 (C-9), 130.9 (C-2), 119.4 (C-10), 99.5 (C-6), 80.5 (C-7), 35.3 (C-8), 25.5 (C-4), 12.2 (C-5).

MS (EI, 70 eV) m/z = 348 [M^+ , fehlt], 317 (1), 315 (1), 313 (1), 233 (0), 207 (0), 205 (0), 179 (1), 178 (1), 172 (5), 170 (6), 163 (46), 161 (48), 137 (33), 135 (68), 133 (17), 121 (5), 119 (14), 117 (14), 99 (41), 82 (34), 75 (9), 73 (10), 65 (19), 53 (100), 41 (60), 39 (92).

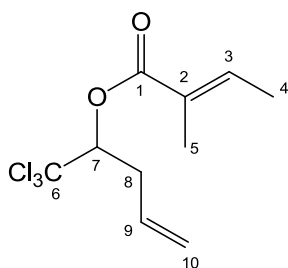
5.3.41 Tiglinsäure-(1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-yl)ester (251)

Es wird eine Lösung von 8.0 g 1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-ol (**132**) (42.41 mmol), 520 mg DMAP (4.24 mmol) und 9.62 g DCC (46.65 mmol) in 50 mL Dichlormethan hergestellt und auf 0°C abgekühlt.^[222,245] Dann werden 4.24 g Tiglinsäure (42.41 mmol) bei dieser Temperatur zugegeben. Das Kältebad wird entfernt, und die Lösung wird über 2h unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt. Dann werden 30 mL TBME zugegeben, und die Feststoffe werden über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird

nacheinander mit 30 mL 1M Salzsäure, 30 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 30 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird am Vakuum destilliert (Sdp. 100°C/2 mbar). Es werden 9.8 g gewünschtes Produkt (36 mmol, 85%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$R_f = 0.42$ (Pentan/TBME 40:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.99 (qq, $J_{3,4} = 7.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-3), 5.74 (dddd, $J_{9,10e} = 17.0$ Hz, $J_{9,10z} = 10.1$ Hz, $J_{9,8b} = 7.8$ Hz, $J_{9,8a} = 6.2$ Hz, 1H, H-9), 5.63 (dd, $J_{7,8b} = 10.1$ Hz, $J_{7,8a} = 2.5$ Hz, 1H, H-7), 5.18 (dq, $J_{10e,9} = 17.0$ Hz, $J_{10e,8b} = 1.6$ Hz, 1H, H-10e), 5.11 (dq, $J_{10z,9} = 10.1$ Hz, $J_{10z,8b} = 1.3$ Hz, 1H, 10z), 2.97 (dddt, $J_{8a,8b} = 14.4$ Hz, $J_{8a,9} = 6.1$ Hz, $J_{8a,7} = 2.8$ Hz, $J_{8a,10z} = 1.5$ Hz, 1H, H-8a), 2.61 (dddt, $J_{8b,8a} = 14.5$ Hz, $J_{8b,7} = 10.0$ Hz, $J_{8b,9} = 7.8$ Hz, $J_{8b,10z} = 1.1$ Hz, 1H, H-8b), 1.88 (quin, $J_{5,4} = 1.3$ Hz, 3H, H-5), 1.84 (dq, $J_{4,3} = 7.1$ Hz, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, 3H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 166.3 (C-1), 139.4 (C-3), 131.9 (C-9), 127.6 (C-2), 119.1 (C-10), 99.9 (C-6), 80.0 (C-7), 35.4 (C-8), 14.6 (C-4), 12.0 (C-5).

MS (EI, 70 eV) m/z = 270 (0) $[\text{M}^+]$, 235 (2), 199 (0), 189 (1), 170 (3), 135 (41), 117 (6), 109 (3), 99 (15), 83 (100), 73 (5), 65 (10), 63 (3), 55 (75), 53 (16), 51 (6), 41 (22), 39 (39).

5.3.42 4-Bromtiglinsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester (245)

Eine Lösung aus 5 g Tiglinsäure-(1,1,1-Trichlorpent-4-en-2-yl)ester (**251**) (18.4 mmol), 4.91 g N-Bromsuccinimid (27.6 mmol) und 51 mg AIBN (0.31 mmol) in 50 mL Tetrachlorkohlenstoff wird 3h unter Lichtausschluss am Rückfluss erhitzt.^[245,332,335] Dann wird die Reaktionsmischung abkühlen gelassen, mit 100 mL Dichlormethan versetzt und abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur

Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird am Flash-Chromatographieautomaten aufgereinigt. Es werden 4.5 g eines nicht trennbaren Gemisches aus Edukt, gewünschtem Produkt und dem Regioisomer 2'-Bromtiglinsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester im Verhältnis 3.35:3.32:1 erhalten, entsprechend 2.81 g bromiertem Produktgemisch (8.02 mmol, 44%) oder 2.15 g gewünschtem Produkt (6.16 mmol, 33%).

Zu den spektroskopischen Daten des Hauptprodukts s. Kap. 5.3.40

2'-Bromtiglinsäure-(1,1,1-trichlorpent-4-en-2-yl)ester

MS (EI, 70 eV) m/z = 350 (0), 348 [M^+ , fehlt], 315 (2), 313 (1), 233 (2), 215 (0), 197 (1), 179 (2), 170 (12), 161 (70), 135 (100), 117 (11), 109 (5), 99 (32), 82 (10), 81 (19), 73 (7), 65 (16), 54 (33), 53 (72), 51 (11), 41 (29).

5.3.43 4,4,4-Trichlor-3-hydroxybutanal (255)

Der Alkohol **132** (5.0 g, 26.3 mmol) wird in 150 mL einer 5:1 Mischung von Dichlormethan und Methanol gelöst.^[245,456] Es wird eine katalytische Menge Natriumhydrogencarbonat zugegeben, und die Lösung wird auf -78°C abgekühlt. Dann wird bei dieser Temperatur ein Ozon-Disauerstoffgemisch eingeleitet. Nach 2h bei -78°C verfärbt sich die Lösung hellblau. Überschüssiges Ozon wird bis zum Verschwinden der Blaufärbung durch einleiten von Argon entfernt. Dann werden langsam 2 mL Dimethylsulfid zugegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und weitere 20 Minuten gerührt. Dann wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 4.3 g Produkt (22.4 mmol) in Form eines hellgelben Öls erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 85%.

R_f = 0.21 (Pentan/Diethylether 1:1)

R_f = 0.55 (Pentan/TBME 1:2)

MS (EI, 70 eV) m/z = 190 [M^+ , fehlt], 172 (0), 164 (0), 154 (0), 144 (3), 137 (3), 126 (4), 117 (23), 109 (41), 91 (46), 82 (30), 76 (10), 73 (43), 63 (18), 61 (12), 55 (15), 45 (100), 43 (42), 39 (14), 37 (16), 35 (17).

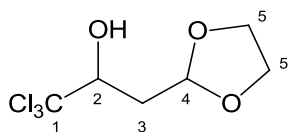
5.3.44 1,1,1-Trichlor-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ol (261)

Zu einer Lösung von 3.5 g des Aldehyds **255** (18.28 mmol) in 100 mL Benzol werden 2.16 mL Ethylenglycol (2.4 g, 38.67 mmol) und eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat gegeben.^[348,353] Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann weitere 5h am Rückfluss erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung auf 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wird mit 100 mL TBME verdünnt. Dann werden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 mL TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Es werden 4 g braunes, flüssiges Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 3.87 g Produkt (16.43 mmol, 90%).

$R_f = 0.37$ (Pentan/TBME 2:1)

$R_f = 0.28$ (Pentan/Diethylether 1:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.18 (dd, $J_{4,3a} = 5.1$ Hz, $J_{4,3b} = 3.8$ Hz, 1H, H-4), 4.39 (ddd, $J_{2,3b} = 10.0$ Hz, $J_{2,2\text{OH}} = 3.7$ Hz, $J_{2,3a} = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 3.87 - 4.12 (m, 4H, H-5), 3.69 (dd, $J_{2\text{OH},2} = 3.7$ Hz, $J_{2\text{OH},3a} = 0.6$ Hz, 1H, H-2OH), 2.43 (dddd, $J_{3a,3b} = 14.4$ Hz, $J_{3a,4} = 5.1$ Hz, $J_{3a,2} = 1.8$ Hz, $J_{3a,2\text{OH}} = 0.5$ Hz, 1H, H-3a), 2.11 (ddd, $J_{3b,3a} = 14.3$ Hz, $J_{3b,2} = 10.2$ Hz, $J_{3b,4} = 3.8$ Hz, 1H, H-3b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 102.8 (C-1), 102.2 (C-4), 79.2 (C-2), 65.2 (C-5), 64.9 (C-5), 35.6 (C-3).

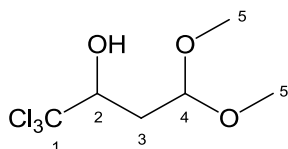
MS (EI, 70 eV) m/z = 234 [M+, fehlt], 233 (3), 215 (0), 181 (1), 163 (1), 153 (1), 137 (0), 125 (1), 117 (2), 112 (6), 111 (2), 101 (1), 91 (2), 86 (1), 85 (2), 83 (2), 74 (4), 73 (100), 57 (1), 55 (1), 45 (20), 43 (5).

5.3.45 1,1,1-Trichlor-4-4-dimethoxybutan-2-ol (266)

Eine Lösung von 2.5 g des Aldehyds **255** (13 mmol) und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 25 mL 2,2-Dimethoxypropan wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.^[245,358] Dann wird mit 150 mL TBME versetzt und nacheinander mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit Pentan/TBME (5:1) ergibt 2.3 g des gewünschten Produkts (9.7 mmol, 74%) in Form eines weißen Feststoffs.

$R_f = 0.4$ (Pentan/TBME 5:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.70 (dd, $J_{4,3a} = 6.8$ Hz, $J_{4,3b} = 4.3$ Hz, 1H, H-4), 4.26 (ddd, $J_{2,3a} = 10.1$ Hz, $J_{2,\text{OH}} = 4.0$ Hz, $J_{2,6a} = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 3.66 (d, $J_{\text{OH},2} = 4.0$ Hz, 1H, OH), 3.41 (s, 3H, H-5), 3.40 (s, 3H, H-5), 2.40 (ddd, $J_{3a,3b} = 14.3$ Hz, $J_{3a,4} = 6.8$ Hz, $J_{3a,2} = 1.9$ Hz, 1H, H-3a), 1.97 (ddd, $J_{3b,3a} = 14.2$ Hz, $J_{3b,2} = 10.0$ Hz, $J_{3b,4} = 4.3$ Hz, 1H, H-3b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 103.2 (C-1), 102.2 (C-4), 79.6 (C-2), 54.0 (C-5), 52.9 (C-5), 34.6 (C-3).

MS (EI, 70 eV) m/z = 236 [M^+ , fehlt], 235 (1), 205 (19), 169 (23), 143 (4), 133 (3), 117 (6), 105 (6), 87 (18), 83 (8), 79 (14), 75 (100), 59 (23), 47 (11), 43 (8).

5.3.46 Tiglinsäure-(1,1,1-Trichlor-3-(1,3-dioxolany-2-yl)propan-2-yl)ester (262)

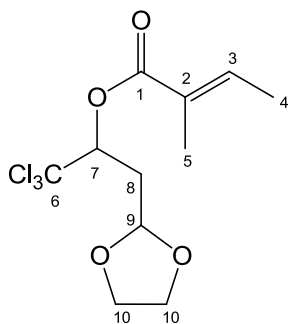
Tiglinsäurechlorid wird aus 2.12 g Tiglinsäure (21.2 mmol) und 1.9 mL Oxalylchlorid (2.69 g, 21.2 mmol) unter Zugabe einer katalytischen Menge DMF in Dichlormethan hergestellt.^[245]

In einem anderen Reaktionsgefäß wird zu einer Lösung von 2.5 g 1,1,1-Trichlor-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-ol (**261**) (10.5 mmol) in 25 mL Dichlormethan bei 0°C Natriumhydrid (60% Suspension in Mineralöl, 280 mg, 11.5 mmol) gegeben, bis keine

Gasentwicklung mehr auftritt. Danach wird die frisch hergestellte Lösung des Tiglinsäurechlorids zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3h gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur aufwärmt. Dann werden 50 mL Eiswasser zugegeben. Das Gemisch wird dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 30 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 30 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird am Flash-Chromatographieautomaten aufgereinigt. Es werden 2.5 g Produkt (7.9 mmol, 75%) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

$R_f = 0.4$ (Pentan/TBME 5:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.99 (qq, $J_{3,4} = 7.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3), 5.84 (dd, $J_{7,8b} = 9.7$ Hz, $J_{7,8a} = 1.6$ Hz, 1H, H-7), 4.99 (dd, $J_{9,8a} = 5.3$ Hz, $J_{9,8b} = 3.3$ Hz, 1H, H-9), 3.82 - 4.05 (m, 4H, H-10), 2.49 (ddd, $J_{8a,8b} = 14.8$ Hz, $J_{8a,9} = 5.5$ Hz, $J_{8a,7} = 1.8$ Hz, 1H, H-8a), 2.29 (ddd, $J_{8b,8a} = 14.8$ Hz, $J_{8b,7} = 9.8$ Hz, $J_{8b,9} = 3.0$ Hz, 1H, H-8b), 1.89 (quin, $J_{5,3} = 1.2$ Hz, 3H, H-5), 1.84 (dq, $J_{4,3} = 7.2$ Hz, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, 3H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 166.1 (C-1), 139.3 (C-3), 127.8 (C-2), 101.4 (C-9), 100.1 (C-6), 77.1 (C-7), 65.2 (C-10), 65.0 (C-10), 35.4 (C-8), 14.6 (C-4), 12.1 (C-5).

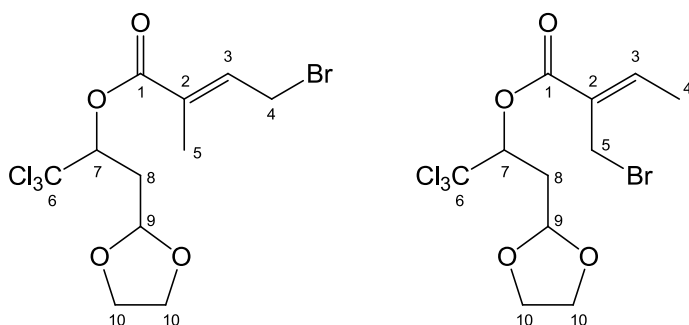
MS (EI, 70 eV) $m/z = 316$ [M^+ , fehlt], 281 (0), 273 (0), 256 (1), 245 (1), 233 (2), 217 (4), 215 (3), 181 (26), 173 (0), 163 (0), 145 (1), 143 (1), 127 (1), 117 (2), 109 (10), 83 (32), 73 (100), 69 (1), 55 (31), 53 (8), 45 (23), 43 (6).

5.3.47 4-Bromtiglinsäure-(1,1,1-Trichlor-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-2-yl)ester (263)

Es wird eine Lösung aus 2.5 g des Esters **262** (7.87 mmol), 2.1 g N-Bromsuccinimid (11.8 mmol) und 25 mg AIBN (0.15 mmol) in 50 mL Tetrachlorkohlenstoff hergestellt und unter Lichtausschluss 3h am Rückfluss erhitzt.^[245,335] Dann wird die Mischung abkühlen gelassen und mit 100 mL Dichlormethan versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert, und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung am Flash-Chromatographieautomaten ergibt 750 mg eines Gemischs aus dem gewünschten Produkt und seinem 2'-Brom-Regioisomer im Verhältnis 1.7:1, sowie beiden Regioisomeren der freien Bromtiglinsäure, welches nicht weiter aufgereinigt wurde. Dies entspricht 500 mg über beide Ester (1.26 mmol, 16%).

$R_f = 0.6$ (Pentan/TBME 5:1)

NMR



Hauptisomer (4-Bromtiglinsäureester)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.02 (tq, $J_{3,4} = 8.5$ Hz, $J_{3,5} = 1.6$ Hz, 1H, H-3), 5.84 (dd, $J_{7,8} = 9.6$ Hz, $J_{7,8a} = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.00 (dd, $J_{9,8a} = 4.9$ Hz, $J_{9,8} = 3.4$ Hz, 1H, H-9), 4.07-4.03 (m, 2H, H-4), 4.03-3.81 (m, 4H, H-10), 2.52 (ddd, $J_{8a,8b} = 14.7$ Hz, $J_{8a,9} = 5.1$ Hz, $J_{8a,7} = 1.5$ Hz), 2.31 (ddd, $J_{8b,8a} = 14.8$ Hz, $J_{8b,7} = 9.6$ Hz, $J_{8b,9} = 3.4$ Hz), 1.99-1.95 (m, 3H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 165.4 (C-1), 136.6 (C-3), 131.2 (C-2), 129.7 (C-9), 99.8 (C-6), 77.6 (C-7), 65.2-65.0 (2xC-10), 35.1 (C-8), 25.6 (C-4), 12.2 (C-5).

Nebenisomer (2'-Bromtiglinsäureester)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.20 (q, $J_{3,4} = 7.3$ Hz, 1H, H-3), 5.89 (dd, $J_{7,8} = 9.6$ Hz, $J_{7,8a} = 1.8$ Hz, 1H, H-7), 5.03 (dd, $J_{9,8a} = 4.8$ Hz, $J_{9,8} = 3.2$ Hz, 1H, H-9), 4.26-4.22 (m, 2H, H-5), 4.03-3.81 (m, 4H, H-10), 2.53 (ddd, $J_{8a,8b} = 14.7$ Hz,

$J_{8a,9} = 4.8$ Hz, $J_{8a,7} = 1.5$ Hz), 2.34 (ddd, $J_{8b,8a} = 14.4$ Hz, $J_{8b,7} = 9.6$ Hz, $J_{8b,9} = 3.3$ Hz), 1.99-1.95 (m, 3H, H-4).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 δ [ppm] = 163.7 (C-1), 144.9 (C-3), 129.7 (C-2), 101.2 (C-9), 99.8 (C-6), 77.4 (C-7), 65.2-65.0 (2xC-10), 35.0 (C-8), 23.6 (C-5), 14.7 (C-4).

Hauptisomer

MS (EI, 70 eV) $m/z = 394$ [M^+ , fehlt], 361 (0), 353 (1), 351 (0), 325 (1), 323 (1), 287 (0), 285 (0), 255 (1), 233 (5), 217 (50), 215 (45), 181 (15), 163 (26), 161 (26), 133 (9), 117 (4), 109 (23), 99 (9), 82 (14), 73 (100), 69 (4), 53 (42), 45 (41), 43 (11).

Nebenisomer

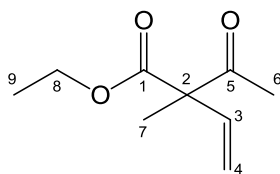
MS (EI, 70 eV) $m/z = 394$ [M^+ , fehlt], 361 (0), 359 (0), 353 (0), 351 (0), 325 (0), 323 (0), 317 (1), 315 (1), 253 (0), 243 (0), 233 (1), 217 (4), 215 (4), 181 (15), 161 (10), 143 (1), 133 (3), 117 (2), 109 (10), 99 (2), 85 (2), 81 (5), 73 (100), 69 (2), 53 (20), 45 (19), 43 (5).

5.3.48 2-Acetyl-2-methylbut-3-ensäureethylester (274)

Indiumtriflat (1.18 g, 2.1 mmol) wird 30 min bei 60°C am Vakuum getrocknet. Dann wird es mit 6 mL frisch destilliertem 2-Methylacetessigsäureethylester (6.11 g, 42 mmol) versetzt.^[376] Es wird gemörsertes Molsieb (3Å) zugegeben. Dann wird Acetylen gas unter schwachem Überdruck zugegeben. Zur Kontrolle der Acetylenatmosphäre wird ein Gasballon verwendet. Die Reaktionsmischung wird auf 100°C erhitzt und bei dieser Temperatur gerührt. In regelmäßigen Abständen wird aus einer Druckflasche neues Acetylen zugegeben. Der Reaktionsfortschritt wird regelmäßig per Gaschromatographie kontrolliert. Nach 7h werden 1.18 g der Reaktionsmischung entnommen und zur Kontrolle säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 217 mg Produkt erhalten. Der Rest der Reaktionsmischung wird über Nacht erhitzt und dann zweimal säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 1.38 g Produkt erhalten. Die kombinierte Ausbeute beträgt 1.6 g (9.41 mmol, 22%).

$R_f = 0.33$ (Pentan/TBME 19:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.35 (dd, $J_{3,4e} = 17.7$ Hz, $J_{3,4z} = 10.9$ Hz, 1H, H-3), 5.30 (d, $J_{4z,3} = 10.9$ Hz, 1H, H-4z), 5.18 (d, $J_{4e,3} = 17.7$ Hz, 1H, H-4e), 4.22 (q, $J_{8,9} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 2.17 (s, 3H, H-6), 1.48 (s, 3H, H-7), 1.28 (t, $J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 203.4 (C-5), 171.6 (C-1), 136.0 (C-3), 116.9 (C-4), 62.4 (C-2), 61.5 (C-8), 26.4 (C-6), 18.9 (C-7), 13.9 (C-9).

MS (EI, 70 eV) m/z = 170 [M^+ , fehlt], 128 (30), 100 (25), 97 (8), 85 (8), 82 (27), 71 (3), 54 (20), 53 (19), 51 (10), 43 (100), 39 (26).

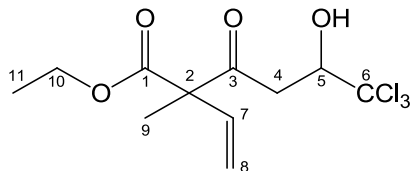
5.3.49 6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxo-2-vinylhexansäureethylester (273)

Eine Lösung von 1.02 mL Diisopropylamin (730 mg, 7.21 mmol) in 40 mL THF wird auf -25°C abgekühlt.^[381] Dann werden 4.5 mL einer *n*-Butyllithiumlösung (1.6M in Hexan, 7.2 mmol) zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung leicht gelb färbt. Es wird 30 Minuten bei -20°C gerührt. Dann wird auf -85°C abgekühlt und mit einer vorgekühlten Lösung von 1.02 g des Esters **274** (6.02 mmol) in wenig THF versetzt. Es wird bei -85°C gerührt. Dann werden 0.79 mL Chloral (1.2 g, 8.13 mmol) zugegeben, und es wird weiter bei -85°C gerührt. Nach weiteren 30 Minuten zeigt gaschromatographische Kontrolle des Reaktionsfortschritts weitgehenden Umsatz des Edukts an. Es werden weitere 0.2 mL Chloral zugegeben (0.3 g, 2.05 mmol), und es wird weitere 15 Minuten gerührt. Dann wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung wird aufgewärmt. Es wird mit TBME und gesättigter Natriumchloridlösung versetzt. Dann werden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 2.08 g Rohprodukt erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt 1.52 g Produkt (4.79 mmol) in zwei Diastereomeren,

entsprechend einer Ausbeute von 80%. Das Diastereomerenverhältnis (2,5-*anti*/2,5-*syn*) beträgt 2.16:1.

$R_f = 0.40$ (Pentan/TBME 5:1)

NMR



2,5-*anti*/2,5-*syn* (kursiv)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.33 (dd, $J_{7,8e} = 17.6$ Hz, $J_{7,8z} = 10.7$ Hz, 1H, *H*-7), 6.32 (dd, $J_{7,8e} = 17.6$ Hz, $J_{7,8z} = 10.7$ Hz, 1H, *H*-7), 5.38 (d, $J_{8z,7} = 10.6$ Hz, 1H, *H*-8z), 5.37 (d, $J_{8z,7} = 10.9$ Hz, 1H, *H*-8z), 5.26 (d, $J_{8e,7} = 17.7$ Hz, 1H, *H*-8e), 5.24 (d, $J_{8e,7} = 17.4$ Hz, 1H, *H*-8e), 4.63 - 4.70 (m, 2H, *H*-5, 5), 4.25 (q, $J_{10,11} = 7.2$ Hz, 2H, *H*-10), 4.24 (q, $J_{10,11} = 7.1$ Hz, 2H, *H*-10), 3.19 (dd, $J_{4a,4b} = 17.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, *H*-4a), 3.15 (dd, $J_{4a,4b} = 17.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, *H*-4a), 3.00 (dd, $J_{4b,4a} = 17.4$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, *H*-4b), 2.99 (dd, $J_{4b,4a} = 17.4$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, *H*-4b), 1.53 (s, 3H, *H*-9), 1.52 (s, 3H, *H*-9), 1.29 (t, $J_{11,10} = 7.2$ Hz, 3H, *H*-11), 1.28 (t, $J_{11,10} = 7.1$ Hz, 3H, *H*-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 203.0 (*C*-3), 202.9 (*C*-3), 171.1 (*C*-1), 171.1 (*C*-1), 135.3 (*C*-7), 135.1 (*C*-7), 118.1 (*C*-8), 117.9 (*C*-8), 102.4 (2xC, *C*-6, *C*-6), 78.8 (*C*-5), 78.6 (*C*-5), 62.5 (*C*-2), 62.5 (*C*-2), 62.0 (*C*-10), 61.9 (*C*-10), 41.4 (*C*-4), 41.3 (*C*-4), 18.9 (*C*-9), 18.7 (*C*-9), 14.0 (*C*-11), 13.9 (*C*-11).

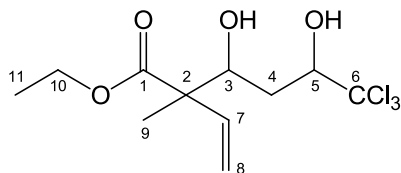
MS (EI, 70 eV) $m/z = 316$ [M^+ , fehlt], 271 (4), 243 (1), 235 (1), 207 (3), 199 (2), 189 (9), 171 (1), 153 (49), 147 (4), 143 (3), 128 (100), 125 (19), 117 (20), 111 (23), 100 (79), 85 (21), 82 (61), 71 (20), 54 (42), 53 (45), 43 (59), 39 (43).

5.3.50 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methyl-2-vinylhexansäureethylester (280)

Es werden 200 mg des Esters **273** (0.63 mmol) in 10 mL Methanol vorgelegt.^[134] Dann wird auf 0°C abgekühlt, und es werden 48 mg Natriumborhydrid (1.26 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und TBME versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird noch dreimal mit TBME extrahiert. Dann werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am

Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung werden 220 mg Produkt in vier Diastereomeren (d.r. 4.17 : 2.00 : 1.50 : 1) erhalten, was einer quantitativen Umsetzung des Edukts entspricht.

$R_f = 0.41$ (Pentan/TBME 1:1)



NMR

2,3-syn-3,5-anti

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.12 (dd, $J_{7b,8e} = 17.6$ Hz, $J_{7b,8z} = 10.8$ Hz, 1H, H-7b), 5.33 (dd, $J_{8z,7b} = 10.8$ Hz, $J_{8z,8e} = 0.8$ Hz, 1H, H-8z), 5.25 (dd, $J_{8e,7b} = 17.6$ Hz, $J_{8e,8z} = 0.8$ Hz, 1H, H-8e), 4.41 (ddd, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 4.15 - 4.24 (m, 3H, H-10, 3), 2.05 (ddt, $J = 14.0$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4a), 1.67 - 1.74 (m, 1H, H-4b), 1.34 (s, 3H, H-9), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.6 (C-1), 137.1 (C-7), 117.0 (C-8), 104.2 (C-6), 79.6 (C-5), 72.2 (C-3), 61.4-61.5 (C-10), 53.3 (C-2), 33.5 (C-4), 17.3 (C-9), 14.0-14.0 (C-11).

2,3-anti-3,5-syn

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.86 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J_{7b,8z} = 10.8$ Hz, 1H, H-7b), 5.26 - 5.31 (m, $J_{8z,7b} = 10.8$ Hz, 1H, H-8z), 5.20 - 5.33 (m, 1H, H-8e), 4.26 - 4.32 (m, 2H, H-5, 3), 4.15 - 4.24 (m, 2H, H-10), 2.20 - 2.26 (m, 1H, H-4a), 1.65 - 1.74 (m, 1H, H-4b), 1.35 (s, 3H, H-9), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.1 (C-1), 137.6 (C-7), 117.2? (C-8), 102.7 (C-6), 83.1 (C-5), 74.9 (C-3), 61.4-61.5 (C-10), 53.9 (C-2), 32.2 (C-4), 14.3 (C-9), 14.0-14.0 (C-11).

2,3-syn-3,5-syn

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.10 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J_{7b,8z} = 10.8$ Hz, 1H, H-7b), 5.35 (dd, $J_{8z,7b} = 10.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-8z), 5.20 - 5.33 (m, 1H, H-8e), 4.26 - 4.32 (m, 1H, H-5), 4.15 - 4.24 (m, 3H, H-3, 10), 2.19 (dq, $J = 14.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-4a), 1.74 (s, 1H, H-4b), 1.32 (s, 3H, H-9), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 174.9 (C-1), 136.9 (C-7), 117.3 (C-8), 102.6 (C-6), 82.9 (C-5), 75.2 (C-3), 61.4-61.5 (C-10), 53.5 (C-2), 32.9 (C-4), 16.4 (C-9), 14.0-14.0 (C-11).

2,3-anti-3,5-anti

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.93 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-7b), 5.20 - 5.37 (m, 2H, H-8z, 8e), 4.38 - 4.43 (m, 1H, H-5), 4.24 - 4.29 (m, 1H, H-3), 4.15 - 4.23 (m, 2H, H-10), 1.98 (ddt, $J = 13.8$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4a?), 1.67 - 1.77? (m?, 1H, H-4b?), 1.34 (s, 3H, H-9), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.4 (C-1), 138.1 (C-7), 116.6? (C-8), 104.2? (C-6), 79.7 (C-5), 71.9 (C-3), 61.4-61.5 (C-10), 53.7 (C-2), 33.4 (C-4), 15.3 (C-9), 14.0-14.0 (C-11).

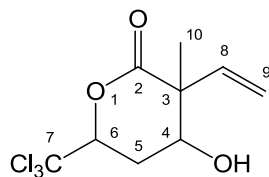
MS (EI, 70 eV) m/z = 318 [M^+ , fehlt], 273 (1), 255 (1), 247 (1), 245 (1), 229 (1), 219 (1), 191 (9), 189 (7), 183 (5), 165 (1), 155 (8), 153 (7), 145 (3), 137 (7), 128 (100), 117 (25), 112 (20), 111 (23), 109 (23), 100 (83), 91 (16), 83 (51), 82 (84), 71 (14), 65 (12), 63 (9), 55 (79), 53 (41), 43 (51), 39 (46).

5.3.51 4-Hydroxy-3-methyl-6-(trichlormethyl)-3-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-on (231)

Eine Lösung von 50 mg des Esters **280** (0.16 mmol) in 10 mL Toluol wird mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3h bei 80°C erhitzt. Dann wird das Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und durch neues Toluol ersetzt. Es wird erneut eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach weiteren 60 Minuten bei 80°C wird das Lösungsmittel erneut entfernt. Das Rohprodukt wird Säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 26 mg mit Methylester verunreinigtes Produkt in vier Diastereomeren erhalten. Nach Abzug der Verunreinigungen reduziert sich die Ausbeute auf 18 mg (0.06 mmol, 40%). Das Diastereomerenverhältnis beträgt 4.44 : 3.16 : 2.52 : 1 (Zuordnung der Diastereomere in der gleichen Reihenfolge wie unten angeführt).

$R_f = 0.38/0.5$ (Pentan/TBME 1:1).

NMR



3,4-trans-4,6-cis

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.91 (dd, $J_{11a,9e} = 17.6$ Hz, $J_{11a,9z} = 10.7$ Hz, 1H, H-11a), 5.39 (d, $J_{9z,11a} = 10.6$ Hz, 1H, H-9e), 5.34 (d, $J_{9e,11a} = 17.4$ Hz, 1H, H-9e), 4.87 (dd, $J_{6,5ax} = 10.0$ Hz, $J_{6,5eq} = 5.9$ Hz, 1H, H-6), 4.16 (dd, $J_{4,5ax} = 6.7$ Hz, $J_{4,5eq} = 5.2$ Hz, 1H, H-4), 2.67 (ddd, $J_{5eq,5ax} = 14.4$ Hz, $J_{5eq,6} = 5.8$ Hz, $J_{5eq,4} = 5.3$ Hz, 1H, H-5eq), 2.27 (ddd, $J_{5ax,5eq} = 14.4$ Hz, $J_{5ax,6} = 10.0$ Hz, $J_{5ax,4} = 6.8$ Hz, 1H, H-5ax), 1.45 (s, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.5 (C-2), 136.7 (C-8), 117.7 (C-9), 98.5 (C-7), 83.2 (C-6), 69.2 (C-4), 51.6 (C-3), 30.7 (C-5), 18.8 (C-10).

3,4-*cis*-4,6-*trans* oder 3,4-*trans*-4,6-*trans*

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.71 (dd, $J_{11a,9e} = 17.3$ Hz, $J_{11a,9z} = 10.7$ Hz, 1H, H-11a), 5.26 (d, $J_{9z,11a} = 10.6$ Hz, 1H, H-9z), 5.24 (d, $J_{9e,11a} = 17.4$ Hz, 1H, H-9e), 5.16 (ddd, $J_{6,5ax} = 11.4$ Hz, $J_{6,5eq} = 4.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H, H-6), 4.08 - 4.11 (m, 1H, H-4), 2.51 (dt, $J_{5eq,5ax} = 14.0$ Hz, $J_{5eq,6} = 4.3$ Hz, 1H, H-5eq), 2.36 (dd, $J_{5ax,5eq} = 14.0$ Hz, $J_{5ax,6} = 11.2$ Hz, 1H, H-5ax), 1.47 (s, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.1 (C-2), 138.2 (C-8), 117.3 (C-9), 84.4 (C-6), 70.7 (C-4), 51.4 (C-3), 28.7 (C-5), 21.1 (C-10).

3,4-*trans*-4,6-*trans* oder 3,4-*cis*-4,6-*trans*

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.22 (dd, $J_{11a,9e} = 17.8$ Hz, $J_{11a,9z} = 11.0$ Hz, 1H, H-11a), 5.47 (d, $J_{9z,11a} = 11.1$ Hz, 1H, H-9z), 5.37 (d, $J_{9e,11a} = 17.9$ Hz, 1H, H-9e), 5.16 (ddd, $J = 10.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H, H-6), 4.08 - 4.11 (m, 1H, H-4), 2.62 (dt, $J = 14.3$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-5eq), 2.33 - 2.40 (m, 1H, H-5ax), 1.45 (s, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.8 (C-2), 137.4 (C-8), 117.8 (C-9), 83.8 (C-6), 70.3 (C-4), 49.9 (C-3), 27.8 (C-5), 23.9 (C-10).

3,4-*cis*-4,6-*cis*

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.01 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-11a), 5.37 - 5.42 (m, 1H, H-9z), 5.27 - 5.34 (m, 1H, H-9e), 4.74 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J_{6,5eq} = 4.3$ Hz, 1H, H-6), 4.00 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J_{4,5eq} = 3.7$ Hz, 1H, H-4), 2.59 (dt, $J = 13.0$ Hz, $J_{5eq,4} = 4.0$ Hz, 1H, H-5eq), 2.22 - 2.27 (m, 1H, H-5ax), 1.54 (s, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.1 (C-2), 134.4 (C-8), 119.2 (C-9), 83.9 (C-6), 70.4 (C-4), 52.1 (C-3), 30.4 (C-5), 21.3 (C-10).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 272$ [M^+ , fehlt], 246 (0), 193 (0), 189 (0), 173 (0), 155 (1), 139 (2), 132 (2), 130 (2), 127 (2), 117 (20), 109 (28), 100 (11), 99 (16), 91 (5), 83 (41), 82

(100), 75 (13), 73 (12), 69 (7), 65 (7), 55 (64), 54 (41), 53 (37), 43 (35), 41 (18), 39 (68).

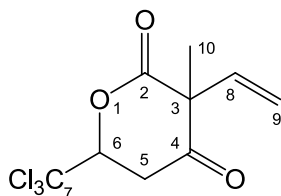
5.3.52 3-Methyl-6-(trichlormethyl)-3-vinyldihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dion (267)

Eine Lösung von 109 mg des Esters **273** (0.34 mmol) in 29 mL Benzol wird mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt.^[457] Es wird am Rückfluss erhitzt und über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumchloridlösung und TBME versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird noch zweimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 63 mg eines Produktgemischs aus gewünschtem Produkt, Edukt, und Ethyltosylat erhalten, das 41 mg des gewünschten Produkts enthält (0.15 mmol, 44%).

$R_f = 0.49$ (Pentan/TBME 5:1)

$R_f = 0.28$ (Pentan/TBME 9:1)

NMR



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.79 (dd, $J_{8a,9e} = 17.4$ Hz, $J_{8a,9z} = 10.4$ Hz, 1H, H-8a), 5.47 (d, $J_{9z,8a} = 10.4$ Hz, 1H, H-9z), 5.32 (d, $J_{9e,8a} = 17.7$ Hz, 1H, H-9e), 5.20 (dd, $J_{6,5ax} = 11.0$ Hz, $J_{6,5eq} = 3.4$ Hz, 1H, H-6), 3.28 (dd, $J_{5eq,5ax} = 18.2$ Hz, $J_{5eq,6} = 3.3$ Hz, 1H, H-5eq), 2.94 (dd, $J_{5ax,5eq} = 18.2$ Hz, $J_{5ax,6} = 11.1$ Hz, 1H, H-5ax), 1.52 (s, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 199.4 (C-4), 168.4 (C-2), 133.9 (C-8), 119.8 (C-9), 97.0 (C-7), 80.7 (C-6), 62.1 (C-3), 39.4 (C-5), 19.6 (C-10).

MS (EI, 70 eV) $m/z = 270$ [M^+ , fehlt], 207 (2), 173 (4), 171 (3), 153 (2), 143 (19), 130 (2), 125 (3), 117 (18), 109 (23), 85 (13), 82 (100), 73 (16), 63 (5), 54 (61), 53 (52), 51 (22), 43 (23), 39 (79).

6 Literatur

- [1] T. Hartmann, *PNAS*, **2008**, *105* (12), 4541–4546.
- [2] P. M. Dewick, *Medicinal natural products: A biosynthetic approach*, 3. Aufl.; John Wiley & Sons, Inc, Chichester, **2009**, S. 9.
- [3] P. Nuhn, *Naturstoffchemie: Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 4. Aufl.; Hirzel, Stuttgart, **2006**, S. 7-10.
- [4] P. M. Dewick, *Medicinal natural products: A biosynthetic approach*, 3. Aufl.; John Wiley & Sons, Inc, Chichester, **2009**, S. 8-12.
- [5] ebd., **2009**.
- [6] P. Nuhn, *Naturstoffchemie: Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 4. Aufl.; Hirzel, Stuttgart, **2006**, S. 51.
- [7] G. Brasse, *Neue Naturstoffe aus Collembolen*, Dissertation, Technische Universität Braunschweig, **2005**.
- [8] M. Rossberg, W. Lendle, G. Pfeleiderer, A. Tögel, E.-L. Dreher, E. Langer, H. Rassaerts, P. Kleinschmidt, H. Strack, R. Cook, U. Beck, K.-A. Lipper, T. R. Torkelson, E. Löser, K. K. Beutel, T. Mann in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Hoboken, N.J., **2000**, S. 29.
- [9] a) H. Davy, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, **1811**, *101*, 155–162. b) *Römpf-Chemie-Lexikon*, 9. Aufl.; Thieme, Stuttgart, **1992**, S. 946. c) *Römpf-Chemie-Lexikon*, 9. Aufl.; Thieme, Stuttgart, **1992**, S. 690-691.
- [10] W. Zopf, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1904**, *336* (1-2), 46–85.
- [11] T. J. Nolan, *Chemistry & Industry*, **1934**, *53* (23), 512–513.
- [12] a) G. W. Gribble, W. Herz, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe: Progress in the chemistry of organic natural products*; Springer Verlag, Wien, New York, **1996**, S. 142-143. b) C. J. Cooksey, *Molecules*, **2001**, *6* (9), 736–769. c) P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1909**, *42* (1), 765–770.
- [13] a) G. Gribble, *Environmental Science and Pollution Research*, **2000**, *7* (1), 37–49. b) M. Millot, S. Tomasi, E. Studzinska, I. Rouaud, J. Boustie, *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72* (12), 2177–2180.
- [14] G. W. Gribble, W. Herz, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe: Progress in the chemistry of organic natural products*; Springer Verlag, Wien, New York, **1996**, S. 4.
- [15] A. Yarnell, *Chem. Eng. News*, **2006**, *84* (12), 12–20.
- [16] G. W. Gribble, *Nature's chemical wonders: Organohalogen compounds*, ACS National Meeting, San Diego, **2005**.
- [17] P. D. Shaw, L. P. Hager, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81* (4), 1011–1012.
- [18] C. Wagner, M. El Omari, G. M. König, *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72* (3), 540–553.
- [19] K.-H. van Pée, *Annual Review of Microbiology*, **1996**, *50* (1), 375–399.
- [20] S. M. Johnson, I. C. Paul, K. L. Rinehart, R. Srinivasan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90* (1), 136–140.

- [21] M. Hofrichter, R. Ullrich, *Applied Microbiology and Biotechnology*, **2006**, 71 (3), 276–288.
- [22] C. S. Neumann, D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Chemistry & Biology*, **2008**, 15 (2), 99–109.
- [23] G. W. Gribble, W. Herz, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe: Progress in the chemistry of organic natural products*; Springer Verlag, Wien, New York, **1996**, S. 283–284.
- [24] J. Huffman, R. Gerber, L. Du, *Biopolymers*, **2010**, 93 (9), 764–776.
- [25] K. van Pée, C. Dong, S. Flecks, J. Naismith, E. P. Patallo, T. Wage in *Advances in Applied Microbiology*; (Hg. von S. S. a. G. M. G. Allen I. Laskin), Elsevier Academic Press, **2006**, S. 127–157.
- [26] C. D. Murphy, *Nat. Prod. Rep*, **2006**, 23 (2), 147–152.
- [27] K. Podzelinska, R. Latimer, A. Bhattacharya, L. C. Vining, D. L. Zechel, Z. Jia, *Journal of Molecular Biology*, **2010**, 397 (1), 316–331.
- [28] A. C. Jones, E. A. Monroe, E. B. Eisman, L. Gerwick, D. H. Sherman, W. H. Gerwick, *Nat. Prod. Rep*, **2010**, 27 (7), 1048–1065.
- [29] F. H. Y. J. Vaillancourt, C. T. Walsh, *PNAS*, **2005**, 102 (29), 10111–10116.
- [30] D. J. Edwards, B. L. Marquez, L. M. Nogle, K. McPhail, D. E. Goeger, M. A. Roberts, W. H. Gerwick, *Chemistry & Biology*, **2004**, 11 (6), 817–833.
- [31] A. S. Eustaquio, F. Pojer, J. P. Noel, B. S. Moore, *Nat Chem Biol*, **2008**, 4 (1), 69–74.
- [32] Y.-x. Luan, J. M. Mallatt, R.-d. Xie, Y.-m. Yang, W.-y. Yin, *Molecular Biology and Evolution*, **2005**, 22 (7), 1579–1592.
- [33] G. Eisenbeis, W. Wichard, *Atlas zur Biologie der Bodenarthropoden*; G. Fischer, Stuttgart, New York, **1985**, S. 206–207.
- [34] a) S. P. Hopkin, *Biology of the springtails (Insecta, Collembola)*; Oxford Univ. Press, Oxford, New York, **1997**, S. 70–72. b) G. Eisenbeis, W. Wichard, *Atlas zur Biologie der Bodenarthropoden*; G. Fischer, Stuttgart, New York, **1985**, S. 208–209.
- [35] S. P. Hopkin, "The Biology of the Collembola (Springtails): The Most Abundant Insects in the World", abgerufen von <http://www.fathom.com/feature/122603/>, **2002** (abgerufen am 08.12.2011).
- [36] G. Eisenbeis, W. Wichard, *Atlas zur Biologie der Bodenarthropoden*; G. Fischer, Stuttgart, New York, **1985**, S. 200–201.
- [37] S. P. Hopkin, *Biology of the springtails (Insecta, Collembola)*; Oxford Univ. Press, Oxford, New York, **1997**, S. 26–28.
- [38] M. Berenbaum, D. S. Seigler in *Insect chemical ecology. An evolutionary approach*; (Hg. von B. D. Roitberg, M. B. Isman), Chapman & Hall, New York, **1992**, S. 103.
- [39] C. Messer, J. Walther, K. Dettner, S. Schulz, *Pedobiologia*, **2000**, 44 (3–4), 210–220.
- [40] M. Buděšínský, A. Trka, K. Stránský, M. Streibl, *Collect. Czech. Chem. Commun*, **1986**, 51 (4), 956–963.
- [41] K. Dettner, A. Scheuerlein, P. Fabian, S. Schulz, W. Francke, *Journal of Chemical Ecology*, **1996**, 22 (5), 1051–1074.
- [42] C. Bitzer, G. Brasse, K. Dettner, S. Schulz, *Journal of Chemical Ecology*, **2004**, 30 (8), 1591–1602.
- [43] C. Messer, K. Dettner, S. Schulz, W. Francke, *Pedobiologia*, **1999**, 43, 174–182.

- [44] B. Wertheim, E.-J. A. van Baalen, M. Dicke, L. E. Vet, *Annual Review of Entomology*, **2005**, 50 (1), 321–346.
- [45] D. Porco, L. Deharveng, D. Skarżyński, *Pedobiologia*, **2009**, 53 (1), 59–63.
- [46] K.-H. Park, N.-Y. Park, *Florida Entomologist*, **2006**, 89 (4), 489–496.
- [47] J. Zettel, U. Zettel, *Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern*, **2008**, 65, 79–110.
- [48] J. Zettel, U. Zettel, C. Suter, S. Streich, B. Egger, *Pedobiologia*, **2002**, 46 (3-4), 404–413.
- [49] A. Palissa, *Die Tierwelt Mitteleuropas. Bd. IV: Insekten, 1. Teil, Apterygota*, Lfg. 1a; Quelle & Meyer, Leipzig, **1964**, S. 3.
- [50] S. P. Hopkin, *Biology of the springtails (Insecta, Collembola)*; Oxford Univ. Press, Oxford, New York, **1997**, S. 140–142.
- [51] H. Cerutti, *Unser Wald*, **2010** (2), 18–19.
- [52] E. Christian, E. Meyer, *Ber. nat.-med. Verein Innsbruck*, **1997**, 84, 315–320.
- [53] G. Kruse, *Nomenklatur der organischen Chemie: Eine Einführung*; VCH, Weinheim, **1997**, S. 201.
- [54] a) G. Kruse, *Nomenklatur der organischen Chemie: Eine Einführung*; VCH, Weinheim, **1997**, S. 130–137. b) P. Fresenius, K. Görlitzer, *Organisch-chemische Nomenklatur: Grundlagen, Regeln, Beispiele*, 4. Aufl.; Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, **1998**, S. 232–234.
- [55] M. Taneyama, S. Yoshida, *Journal of Plant Research*, **1979**, 92 (1), 69–73.
- [56] R. A. Hill in *Progress in the chemistry of organic natural products, Vol. 49*; (Hg. von W. Herz), Springer Verlag, Wien, **1986**, S. 1–78.
- [57] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep*, **2001**, 18 (4), 380–416.
- [58] P. M. Dewick, *Medicinal natural products: A biosynthetic approach*, 3. Aufl.; John Wiley & Sons, Inc, Chichester, **2009**, S. 66–68.
- [59] K. Mori, A. K. Gupta, *Tetrahedron*, **1985**, 41 (22), 5295–5299.
- [60] a) C. Abell, D. M. Doddrell, M. J. Garson, E. D. Laue, J. Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1983** (12), 694–696. b) C. Abell, M. J. Garson, F. J. Leeper, J. Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1982** (17), 1011–1013.
- [61] a) C. R. Benjamin, F. H. Stodola, *Nature*, **1960**, 188 (4751), 662–663. b) F. H. Stodola, C. Cabot, C. R. Benjamin, *Biochem. J*, **1964**, 93 (1), 92–97.
- [62] D. B. Stierle, A. A. Stierle, A. Kunz, *J. Nat. Prod*, **1998**, 61 (10), 1277–1278.
- [63] J. A. Findlay, S. Buthelezi, R. Lavoie, L. Peña-Rodriguez, J. D. Miller, *J. Nat. Prod*, **1995**, 58 (11), 1759–1766.
- [64] C. Osterhage, G. M. König, P. G. Jones, A. D. Wright, *Planta Med*, **2002**, 68 (11), 1052–1054.
- [65] A. Yagi, Y. Ogata, T. Yamauchi, I. Nishioka, *Phytochemistry*, **1977**, 16 (7), 1098–1100.
- [66] S. M. Weinreb in *Studies in Natural Products Chemistry : Stereoselective Synthesis (Part J)*; (Hg. von Atta-ur-Rahman), Elsevier, **1995**, S. 3–25.
- [67] a) F. J. Antosz, D. B. Nelson, D. L. Herald, M. E. Munk, *J. Am. Chem. Soc*, **1970**, 92 (16), 4933–4942. b) M. E. Munk, D. B. Nelson, F. J. Antosz, D. L. Herald, T. H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc*, **1968**, 90 (4), 1087–1089.

- [68] F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C. T. Walsh, *Chem. Rev.*, **2006**, *106* (8), 3364–3378.
- [69] G. B. Henderson, R. A. Hill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 3037–3039.
- [70] R. B. Filho, M. P. L. de Moraes, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **1980**, *19* (9), 2003–2006.
- [71] S. Kondo, Y. Horiuchi, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **1979**, *32* (10), 1069–1071.
- [72] M. R. Seyedsayamdost, J. R. Chandler, J. A. V. Blodgett, P. S. Lima, B. A. Duerkop, K.-I. Oinuma, E. P. Greenberg, J. Clardy, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (4), 716–719.
- [73] G. Carr, M. R. Seyedsayamdost, J. R. Chandler, E. P. Greenberg, J. Clardy, *Org. Lett.*, **2011**, *13* (12), 3048–3051.
- [74] a) A. Cutignano, D. Blihoghe, A. Fontana, G. Villani, G. d'Ippolito, G. Cimino, *Tetrahedron*, **2007**, *63* (52), 12935–12939. b) T. A. Castoe, T. Stephens, B. P. Noonan, C. Calestani, *Gene*, **2007**, *392* (1-2), 47–58.
- [75] D. B. Karr, D. W. Emerich, *J. Bacteriol.*, **1989**, *171* (6), 3420–3426.
- [76] J. Overmann, persönliche Mitteilung.
- [77] V. Michel, J. Labadie, M. Hébraud, *Current Microbiology*, **1996**, *33* (1), 16–25.
- [78] G. Bertani, *J. Bacteriol.*, **2004**, *186* (3), 595–600.
- [79] P. Nuhn, *Naturstoffchemie: Mikrobielle, pflanzliche, und tierische Naturstoffe*, 3. Aufl.; Hirzel, Stuttgart, **1997**, S. 591–594.
- [80] P. M. Dewick, *Medicinal natural products: A biosynthetic approach*, 3. Aufl.; John Wiley & Sons, Inc, Chichester, **2009**, S. 51.
- [81] J. Dickschat, persönliche Mitteilung.
- [82] R. Thomas, *ChemBioChem*, **2001**, *2* (9), 612–627.
- [83] P. M. Dewick, *Medicinal natural products: A biosynthetic approach*, 3. Aufl.; John Wiley & Sons, Inc, Chichester, **2009**, S. 11–34.
- [84] a) P. M. Flatt, S. J. O'Connell, K. L. McPhail, G. Zeller, C. L. Willis, D. H. Sherman, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69* (6), 938–944. b) M. Pirae, *Microbiology*, **2004**, *150* (1), 85–94.
- [85] a) E. W. B. de Leer, J. S. S. Damste, C. Erkelens, L. de Galan, *Environ. Sci. Technol.*, **1985**, *19* (6), 512–522. b) G. W. Gribble, *Naturally occurring organohalogen compounds: A comprehensive update*; Springer Verlag, Wien, New York, **2010**, S. 345–348.
- [86] X. Zhu, F. Yu, X.-C. Li, L. Du, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *129* (1), 36–37.
- [87] R. A. Hill in *Progress in the chemistry of organic natural products*, Vol. 49; (Hg. von W. Herz), Springer Verlag, Wien, **1986**, S. 1–78.
- [88] W. F. Hendershot, C. W. Hesseltine, T. G. Pridham, R. G. Benedict, R. W. Jackson, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **1962**, *96* (1), 166–170.
- [89] M. Hori, K. Suzukake, C. Ishikawa, H. Asakura, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **1981**, *34* (4), 465–468.
- [90] H. Adachi, T. Usui, Y. Nishimura, S. Kondo, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiotics*, **1998**, *51* (2), 184–188.

- [91] E. E. Nagrodzka, *Hochchlorierte Intermediate zur Synthese von Sigillin, eines neuen Naturstoffs aus Ceratophysella sigillata*, Dissertation, Technische Universität Braunschweig, **2007**.
- [92] E. E. Nagrodzka, unveröffentlicht.
- [93] F. W. McLafferty, F. Tureček, *Interpretation von Massenspektren*; Spektrum Akad. Verl, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1995**, S. 56–59.
- [94] a) H. van Den Dool, P. Dec. Kratz, *Journal of Chromatography A*, **1963**, *11* (0), 463–471. b) E. Kováts, *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41* (7), 1915–1932.
- [95] T. Beuerle, Persönliche Mitteilung.
- [96] E. E. Nagrodzka, *Synthese von trichlormethylsubstituierten δ -Lactonen*, Diplomarbeit, Technische Universität Braunschweig, **2002**.
- [97] a) C. E. Hatch, J. S. Baum, T. Takashima, K. Kondo, *J. Org. Chem*, **1980**, *45* (16), 3281–3285. b) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, J. H. Stevenson, *Nature*, **1973**, *246* (5429), 169–170.
- [98] A. Fishman, D. Kellner, D. Ioffe, E. Shapiro, *Org. Process Res. Dev*, **1999**, *4* (2), 77–87.
- [99] H. C. J. G. van Balen, A. A. Broekhuis, J. W. Scheeren, R. J. F. Nivard, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1979**, *98* (2), 36–41.
- [100] a) S. V. Kessar, P. Singh, R. Vohra, N. P. Kaur, D. Venugopal, *J. Org. Chem*, **1992**, *57* (25), 6716–6720. b) P. Schiess, M. Eberle, M. Huys-Francotte, J. Wirz, *Tet. Lett*, **1984**, *25* (21), 2201–2204.
- [101] a) A. Wulferding, J. H. Jankowski, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Ber*, **1994**, *127* (7), 1275–1281. b) V. V. Shchepin, G. E. Gladkova, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **1995**, *31* (7), 1016.
- [102] M. Shimizu, K. Ishii, T. Fujisawa, *Chem. Lett*, **1997** (8), 765–766.
- [103] T. M. Schulze, *Synthese von Modellverbindungen zur Strukturaufklärung des Naturstoffs Sigillin*, Diplomarbeit, Technische Universität Braunschweig, **2007**.
- [104] a) D. Crich, F. M. Simon, *Tetrahedron*, **1989**, *45* (20), 6581–6598. b) S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc*, **1974**, *96* (4), 1082–1087.
- [105] a) R. V. Hoffman, *Organic chemistry: An intermediate text*, 2. Aufl.; Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., **2004**, S. 226. b) E. Buncl, B. Menon, *J. Am. Chem. Soc*, **1977**, *99* (13), 4457–4461.
- [106] R. L. Tennyson, G. S. Cortez, H. J. Galicia, C. R. Kreiman, C. M. Thompson, D. Romo, *Org. Lett*, **2002**, *4* (4), 533–536.
- [107] D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber*, **1967**, *100* (5), 1575–1579.
- [108] B. Jackson, Optically active 2-oxetanone preparation, Patentschrift, Schweiz (CH19910000057 19910110), **1993**.
- [109] H. Ohse, R. Palm, H. Cherdron, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, **1967**, *98*, 2138–2147.
- [110] a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc*, **1988**, *110* (6), 1968–1970. b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc*, **1982**, *104* (1), 166–168.
- [111] G. Karl, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, **1891**, *12* (1), 556–565.
- [112] K. V. Auwers, M. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, **1913**, *46* (1), 487–494.

- [113] C. D. Hurd, S. Hayao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76 (21), 5563–5564.
- [114] M. Bauer, M. E. Maier, *Org. Lett.*, **2002**, 4 (13), 2205–2208.
- [115] a) S. Lanners, N. Khiri, G. Solladié, G. Hanquet, *Tet. Lett.*, **2005**, 46 (4), 619–622. b) B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995** (5), 521–525.
- [116] M.-C. Pierre, A. Tenaglia, M. Santelli, *Tetrahedron*, **1998**, 54 (49), 14803–14810.
- [117] M. P. Doyle, V. Bagheri, T. J. Wandless, N. K. Harn, D. A. Brinker, C. T. Eagle, K. L. Loh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112 (5), 1906–1912.
- [118] M. Papke, S. Schulz, H. Tichy, E. Gingl, R. Ehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39 (23), 4339–4341.
- [119] M. D. Papke, *Isolierung, Identifizierung und Synthese von Signalstoffen aus Spinnen*, Dissertation, Universität Hamburg, **2000**.
- [120] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: Background and detailed mechanisms*; Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, **2005**, S. 86–87.
- [121] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5. Aufl.; Springer, New York, **2007**, S. 4.
- [122] a) F. G. Bordwell, *Accounts of Chemical Research*, **1988**, 21 (12), 456–463. b) H. Ahlbrecht, G. Schneider, *Tetrahedron*, **1986**, 42 (17), 4729–4741.
- [123] a) R. Häner, T. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69 (7), 1655–1665. b) R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107 (19), 5396–5403.
- [124] a) T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der organischen Chemie*, 3. überarbeitete und erweiterte Aufl.; Teubner, Stuttgart, **1998**, S. 62–66. b) R. B. Grossman, D. S. Pendharkar, B. O. Patrick, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (19), 7178–7183.
- [125] D. Drochner, M. Müller, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001** (1), 211–215.
- [126] a) M. M. Schiavoni, H. E. Di Loreto, A. Hermann, H.-G. Mack, S. E. Ulic, C. O. Della Védova, *J. Raman Spectrosc.*, **2001**, 32 (5), 319–329. b) M. T. Rogers, J. L. Burdett, *Can. J. Chem.*, **1965**, 43 (5), 1516–1526.
- [127] M. M. Folkendt, B. E. Weiss-Lopez, J. P. Chauvel, N. S. True, *J. Phys. Chem.*, **1985**, 89 (15), 3347–3352.
- [128] a) H. Tabuchi, T. Hamamoto, S. Miki, T. Tejima, A. Ichihara, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59 (17), 4749–4759. b) A. Kamal, T. Krishnaji, G. B. R. Khanna, *Tet. Lett.*, **2006**, 47 (49), 8657–8660. c) A. Chrobok, E. Gössinger, K. Grünberger, H. Kählig, M. J. White, F. Wuggenig, *Tetrahedron*, **2007**, 63 (34), 8336–8350.
- [129] R. Sustmann, H.-G. Korth in *Methoden der organischen Chemie. (Houben-Weyl) : Erweiterungs- und Folgebände zur vierten Auflage, E5: Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivate*; (Hg. von J. Falbe), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1985**, S. 226.
- [130] G. Näslund, A. Senning, S.-O. Lawesson, A. Block-Bolten, J. M. Toguri, H. Flood, *Acta Chem. Scand.*, **1962**, 16, 1329–1336.
- [131] G. Fraenkel, R. L. Belford, P. E. Yankwich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76 (1), 15–18.
- [132] L. W. Clark in *The chemistry of carboxylic acids and esters*; (Hg. von S. Patai), Interscience-Publishers, London, New York, **1969**, S. 589–631.

- [133] a) C. Bonini, P. Pucci, L. Viggiani, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56* (12), 4050–4052. b) C. W. Garner, L. C. Smith, *Journal of Biological Chemistry*, **1972**, *247* (2), 561–565.
- [134] M. Wolberg, A. Ji, W. Hummel, M. Müller, *Synthesis*, **2001** (6), 937–942.
- [135] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44* (24), 4294–4299.
- [136] F. G. Kathawala, B. Prager, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, R. S. Stabler, L. Widler, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69* (4), 803–805.
- [137] a) H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95* (10), 3310–3324. b) M. Stiles, R. R. Winkler, Y.-L. Chang, L. Traynor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86* (16), 3337–3342.
- [138] M. Kitamura, K. Nakano, T. Miki, M. Okada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123* (37), 8939–8950.
- [139] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl, aktualisiert und überarb.; Spektrum Akad. Verl, Berlin, **2004**, S. 410–415.
- [140] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110* (11), 3560–3578.
- [141] D. Acetti, E. Brenna, C. Fuganti, F. G. Gatti, S. Serra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *2010* (1), 142–151.
- [142] a) S. Anwar, A. P. Davis, *Tetrahedron*, **1988**, *44* (13), 3761–3770. b) M. Nogawa, S. Sugawara, R. Iizuka, M. Shimojo, H. Ohta, M. Hatanaka, K. Matsumoto, *Tetrahedron*, **2006**, *62* (51), 12071–12083.
- [143] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tet. Lett.*, **1987**, *28* (2), 155–158.
- [144] W. Zhen, K.-H. Chu, M. Rosenblum, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (10), 3344–3354.
- [145] S. J. Hecker, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108* (15), 4586–4594.
- [146] B. Jiang, Z. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12* (20), 2835–2843.
- [147] a) M. Wolberg, W. Hummel, M. Müller, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7* (21), 4562–4571. b) R. Ciabatti, S. I. Maffioli, G. Panzone, A. Canavesi, E. Michelucci, P. S. Tiseni, E. Marzorati, A. Checchia, M. Giannone, D. Jabes, G. Romanò, C. Brunati, G. Candiani, F. Castiglione, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, *50* (13), 3077–3085.
- [148] E. Roulland, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2008**, *47* (20), 3762–3765.
- [149] a) J. A. Marshall, J. J. Sabatini, *Org. Lett.*, **2005**, *7* (22), 4819–4822. b) C.-G. Cho, W.-S. Kim, A. B. Smith, *Org. Lett.*, **2005**, *7* (16), 3569–3572. c) B. M. Trost, O. R. Thiel, H.-C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125* (43), 13155–13164.
- [150] D. S. Matteson, *Science of Synthesis*, **2004**, *6*, 1080–1082.
- [151] a) D. R. Sliskovic, B. D. Roth, M. W. Wilson, M. L. Hoefle, R. S. Newton, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990**, *33* (1), 31–38. b) K. Torssell, M. P. Tyagi, C. Pedersen, K.-P. Cheng, C. R. Enzell, J.-E. Berg, A.-M. Pilotti, *Acta Chem. Scand.*, **1977**, *31b*, 297–301.
- [152] P. J. Kocienski, *Protecting groups*, 3. Aufl.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**, S. 230–237.
- [153] ebd., S. 241–257.

- [154] E. Peris, A. Cavé, E. Estornell, M. C. Zafra-Polo, B. Figadère, D. Cortes, A. Bermejo, *Tetrahedron*, **2002**, 58 (7), 1335–1342.
- [155] N. Prileschajew, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1909**, 42 (4), 4811–4815.
- [156] a) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *The Journal of Physical Chemistry A*, **2002**, 106 (29), 6871–6875. b) L. R. Domingo, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2004**, 60 (31), 6585–6591.
- [157] a) Y. Guindon, J. Rancourt, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (19), 6554–6565. b) C.-g. Shin, Y. Yonezawa, K. Unoki, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52 (6), 1657–1660.
- [158] P. A. Zoretic, H. Fang, A. A. Ribeiro, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (21), 7213–7217.
- [159] M. Lanier, M. Haddach, R. Pastor, J. G. Riess, *Tet. Lett.*, **1993**, 34 (15), 2469–2472.
- [160] N. Sakai, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114 (3), 998–1010.
- [161] M. Inoue, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (14), 4164–4165.
- [162] a) P. V. Ramachandran, K. J. Padiya, V. Rauniyar, M. V. R. Reddy, H. C. Brown, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2004**, 125 (4), 615–620. b) S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1989**, 1989 (07), 539,541.
- [163] M. Gruttadauria, P. Lo Meo, R. Noto, *Tet. Lett.*, **2004**, 45 (1), 83–85.
- [164] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B*, **1921**, 54 (9), 2327–2344.
- [165] B. Yu, T. Jiang, W. Quan, J. Li, X. Pan, X. She, *Org. Lett.*, **2009**, 11 (3), 629–632.
- [166] A. Hagemann, *Vertiefungspraktikum*.
- [167] S. Hötling, *Vertiefungspraktikum*.
- [168] W. Adam, L. Hadjirapoglou, B. Nestler, *Tet. Lett.*, **1990**, 31 (3), 331–334.
- [169] F. Ding, M. P. Jennings, *Org. Lett.*, **2005**, 7 (12), 2321–2324.
- [170] K. B. Sawant, M. P. Jennings, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71 (20), 7911–7914.
- [171] S. P. Cakir, K. T. Mead, *Tet. Lett.*, **2006**, 47 (14), 2451–2454.
- [172] M. Miyashita, M. Hoshino, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, **1988** (3), 507–508.
- [173] M. Oizumi, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synlett*, **1997** (09), 1111–1113.
- [174] M. Iwaoka, S. Tomoda in *Organoselenium Chemistry, Topics in Current Chemistry*; (Hg. von T. Wirth), Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, S. 55–80.
- [175] M. Miyashita, T. Suzuki, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron*, **1997**, 53 (37), 12469–12486.
- [176] a) T. K. Chakraborty, S. Dutta, *Tet. Lett.*, **1998**, 39 (1-2), 101–104. b) K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tet. Lett.*, **1987**, 28 (38), 4437–4440.
- [177] U. Papke, Persönliche Mitteilung.
- [178] a) K. Tamao, N. Ishida, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1984**, 269 (3), c37. b) I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984** (1), 29–31.
- [179] H. Gilman, G. D. Lichtenwalter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80 (3), 608–611.
- [180] a) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl, aktualisiert und überarb.; Spektrum Akad. Verl, Berlin, **2004**, S. 442–448. b) D. J. Ager, I. Fleming, S. K. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2520–2526.
- [181] I. Fleming, N. L. Reddy, K. Takaki, A. C. Ware, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987** (19), 1472–1474.

- [182] R. J. K. Taylor, Ed, *Organocopper reagents: A practical approach*; Oxford Univ. Press, Oxford, **1994**, S.260-261.
- [183] G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron*, **1996**, 52 (22), 7599–7662.
- [184] B. Bennetau, J. Dunogues, *Synlett*, **1993**, 1993 (03), 171,176.
- [185] I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984** (1), 29–31.
- [186] M. Oestreich, B. Weiner, *Synlett*, **2004** (12), 2139–2142.
- [187] R. Chowdhury, S. K. Ghosh, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21 (21-22), 2696–2702.
- [188] A. G. M. Barrett, J. Head, M. L. Smith, N. S. Stock, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (16), 6005–6018.
- [189] S. Schabbert, R. Tiedemann, E. Schaumann, *Liebigs Ann./Recl.*, **1997**, 1997 (5), 879–880.
- [190] I. Fleming, P. E. J. Sanderson, *Tet. Lett.*, **1987**, 28 (36), 4229–4232.
- [191] R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (23), 7192–7193.
- [192] K. Tamao, T. Kakui, M. Akita, T. Iwahara, R. Kanatani, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron*, **1983**, 39 (6), 983–990.
- [193] M. S. Reddy, M. Narender, K. R. Rao, *Tetrahedron*, **2007**, 63 (45), 11011–11015.
- [194] a) Z.-H. Peng, K. A. Woerpel, *Org. Lett.*, **2001**, 3 (5), 675–678. b) T. Berkenbusch, R. Brückner, *Tetrahedron*, **1998**, 54 (38), 11461–11470.
- [195] a) D. R. Sliskovic, J. A. Picard, W. H. Roark, B. D. Roth, E. Ferguson, B. R. Krause, R. S. Newton, C. Sekerke, M. K. Shaw, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1991**, 34 (1), 367–373. b) G. E. Stokker, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1987**, 24 (7), 839–849.
- [196] R. Nakamura, K. Tanino, M. Miyashita, *Org. Lett.*, **2005**, 7 (14), 2929–2932.
- [197] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charette, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37 (17), 2354–2359.
- [198] a) C. Bonini, C. Cazzato, E. Cernia, C. Palocci, S. Soro, L. Viggiani, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2001**, 16 (1), 1–5. b) B. Henkel, A. Kunath, H. Schick, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5 (1), 17–18.
- [199] P. Zakrzewski, C. K. Lau, *Synlett*, **2003**, 2003 (02), 0215,0218.
- [200] M. Wolberg, W. Hummel, C. Wandrey, M. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39 (23), 4306–4308.
- [201] W. A. Greenberg, A. Varvak, S. R. Hanson, K. Wong, H. Huang, P. Chen, M. J. Burk, *PNAS*, **2004**, 101 (16), 5788–5793.
- [202] J. T. Link, B. K. Sorensen, C. Lai, J. Wang, S. Fung, D. Deng, M. Emery, S. Carroll, M. Grynfarb, A. Goos-Nilsson, T. von Geldern, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14 (16), 4173–4178.
- [203] K. Takahashi, T. Minami, Y. Ohara, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68 (9), 2649–2656.
- [204] J. Grunenberg, Persönliche Mitteilung.
- [205] R. Bjornsson, I. Arnason, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2009**, 11 (39), 8689–8697.
- [206] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron*, **1980**, 36 (19), 2783–2792.
- [207] M. J. Minch, *Concepts Magn. Reson.*, **1994**, 6 (1), 41–56.

- [208] S. Hsieh, B. J. Miller, A. H. Södergren, H. G. Kjaergaard, *The Journal of Physical Chemistry A*, **2007**, *111* (25), 5415–5421.
- [209] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5. Aufl.; Springer, New York, **2007**, S. 152.
- [210] E. Juaristi, *Conformational behavior of six-membered rings: Analysis, dynamics, and stereochemical effects*; VCH, New York, **1995**, S. 89–90.
- [211] S. Brandänge, M. Färnäck, H. Leijonmarck, A. Sundin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125* (39), 11942–11955.
- [212] Y. Guindon, A.-M. Faucher, É. Bourque, V. Caron, G. Jung, S. R. Landry, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (26), 9276–9283.
- [213] M. E. Maier, *Science of Synthesis*, **2006**, *35*, 1421–1423.
- [214] P. Y. Bruice, O. Reiser, *Organische Chemie*, 5, aktualisierte Aufl, München, **2007**, S. 974.
- [215] J. R. Bull, L. M. Steer, *Tetrahedron*, **1990**, *46* (15), 5389–5400.
- [216] J. J. Li, *Name reactions for carbocyclic ring formations*; Wiley, Hoboken, N.J., **2010**, S. 93–108.
- [217] a) Y. Yoshida, R. Hayashi, H. Sumihara, Y. Tanabe, *Tet. Lett.*, **1997**, *38* (50), 8727–8730. b) M. S. Chande, V. Suryanarayan, *Tet. Lett.*, **2002**, *43* (29), 5173–5175.
- [218] a) R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 832–839. b) B. Nadal, S. A.-L. Thetiot-Laurent, S. Pin, J.-P. Renault, D. Cressier, G. Rima, A. Le Roux, S. Meunier, A. Wagner, C. Lion, T. Le Gall, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18* (22), 7931–7939.
- [219] B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123* (16), 3687–3696.
- [220] R. Pragani, P. Stallforth, P. H. Seeberger, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (7), 1624–1627.
- [221] J. Patel, J. C. Hoyt, R. J. Parry, *Tetrahedron*, **1998**, *54* (52), 15927–15936.
- [222] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.*, **1978**, *90* (7), 556–557.
- [223] E. M. Arnett, S. G. Maroldo, S. L. Schilling, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106* (22), 6759–6767.
- [224] a) M. Sodeoka, R. Sampe, S. Kojima, Y. Baba, T. Usui, K. Ueda, H. Osada, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44* (20), 3216–3222. b) P. C. B. Page, H. Vahedi, K. J. Batchelor, S. J. Hindley, M. Edgar, P. Beswick, *Synlett*, **2003**, *2003* (07), 1022,1024.
- [225] A. Fürstner, *Synthesis*, **1989** (8), 571–590.
- [226] S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20* (1), 1210–1211.
- [227] R. Ocampo, W. R. Dolbier, JR, *Tetrahedron*, **2004**, *60* (42), 9325–9374.
- [228] a) E. W. Warnhoff, M. Y. H. Wong, P. S. Raman, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59* (4), 688–696. b) J. K. Gawroński, *Tet. Lett.*, **1984**, *25* (24), 2605–2608.
- [229] J. J. Landi, JR, L. M. Garofalo, K. Ramig, *Tet. Lett.*, **1993**, *34* (2), 277–280.
- [230] R. D. Rieke, S. J. Uhm, *Synthesis*, **1975**, 452–453.
- [231] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5. Aufl.; Springer, New York, **2007**, S. 558–563.
- [232] P. Przybylski, K. Pyta, B. Brzezinski, *Tet. Lett.*, **2009**, *50* (45), 6203–6207.
- [233] R. H. Crabtree, *The organometallic chemistry of the transition metals*, 4. Aufl.; Wiley, Hoboken, NJ, **2005**, S. 159–170.

- [234] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5. Aufl.; Springer, New York, **2007**, S. 302. b) A. F. Parsons, *An introduction to free-radical chemistry*; Blackwell Science, Malden, MA, **2000**, S. 30-31.
- [235] A. Guirado, B. Martiz, R. Andreu, *Tet. Lett.*, **2004**, 45 (46), 8523–8526.
- [236] P. S. Peram, *Forschungspraktikum B*.
- [237] G. Deleris, J. Dunogues, R. Calas, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1975**, 93 (1), 43–50.
- [238] G. B. Gill, S. J. Parrott, B. Wallace, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978** (15), 655–656.
- [239] R. Voigtländer, H. Matschiner, C. Krzeminski, H. Biering, *J. Prakt. Chem.*, **1985**, 327 (4), 649–654.
- [240] T.-P. Loh, J. Xu, *Tet. Lett.*, **1999**, 40 (12), 2431–2434.
- [241] X.-H. Tan, B. Shen, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tet. Lett.*, **2002**, 43 (51), 9373–9376.
- [242] X.-H. Tan, B. Shen, W. Deng, H. Zhao, L. Liu, Q.-X. Guo, *Org. Lett.*, **2003**, 5 (11), 1833–1835.
- [243] J. Blanchet, J. Zhu, *Tet. Lett.*, **2004**, 45 (23), 4449–4452.
- [244] a) D. C. Bishop, S. C. R. Meacock, W. R. N. Williamson, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 670–673. b) A. Corvisy, *Bull. Soc. Chim. France*, **1911**, 10, 1148–1149. c) G. I. Jotsitch, *Zhur. Russ. Fiz.-Chim. Obshchestva*, **1910**, 42, 1083ff.
- [245] S. R. Ravella, *Forschungspraktikum B*.
- [246] R. G. Salomon, S. Ghosh, D. K. Jackson, R. E. Benson, *Org. Synth*, **1990**, Coll. Vol. 7, 177ff.
- [247] L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: Background and detailed mechanisms*; Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, **2005**, S. 398-399.
- [248] P. W. Atkins, C. A. Trapp, M. Zillgitt, *Physikalische Chemie*, 4. Aufl, vollst. überarb.; VCH, Weinheim, **2006**, S. 893-896.
- [249] a) M. Matsugi, Y. Hagimoto, M. Nojima, Y. Kita, *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, 7 (4), 583–584. b) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, A. Heumann, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, 1 (12), 851–854. c) M. Calmes, C. Glot, T. Michel, M. Rolland, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11 (3), 737–741. d) N. A. Shaye, A. N. Boa, E. Coulbeck, J. Eames, *Tet. Lett.*, **2008**, 49 (31), 4661–4665. e) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, A. Heumann, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2 (2), 101–104. f) H. Gärtner, U. Salz, C. Rüchardt, *Angew. Chem*, **1984**, 96 (2), 166–167. g) A. Franck, C. Rüchardt, *Chem. Lett.*, **1984** (8), 1431–1434. h) E. J. Eisenbraun, G. Adolphen, K. S. Schorno, R. N. Morris, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36 (3), 414–419. i) R. D. Larsen, E. G. Corley, P. Davis, P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111 (19), 7650–7651.
- [250] T. Durst, K. Koh, *Tet. Lett.*, **1992**, 33 (45), 6799–6802.
- [251] P. Camps, F. Pérez, N. Soldevilla, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8 (11), 1877–1894.
- [252] P. Hubbard, W. J. Brittain, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (3), 677–683.
- [253] J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.*, **1979**, 57 (10), 1177–1185.
- [254] W. T. Brady, G. A. Scherubel, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (25), 3790–3791.
- [255] a) W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.*, **2004**, 6 (19), 3217–3219. b) R. Pappo, D. S. Allen, JR, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.*, **1956**, 21 (4), 478–479.
- [256] S. Trippett, D. M. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2130–2133.

- [257] a) S. Zahr, I. Ugi, *Synthesis*, **1979**, 1979 (04), 266–267. b) P. Seidel, I. Ugi, *Zeitschrift für Naturforschung B*, **1981**, 86, 1655–1657.
- [258] H. Voigt, A. Miko, H. Zinner, *J. Prakt. Chem*, **1978**, 320 (6), 933–936.
- [259] R. B. Grossman, *The art of writing reasonable organic reaction mechanisms*, 2. Aufl.; Springer, New York, **2003**, S. 33–34.
- [260] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl, aktualisiert und überarb.; Spektrum Akad. Verl, Berlin, **2004**, S. 519.
- [261] S. Podlech, *Science of Synthesis*, **2006**, 25, 17–19.
- [262] G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Org. Chem*, **1993**, 58 (22), 5931–5943.
- [263] G. Ostrogovich, R. Bacaloglu, *Zeitschrift für physikalische Chemie, Leipzig*, **1971**, 248 (5/6), 258–266.
- [264] G. E. Stokker, W. F. Hoffman, A. W. Alberts, E. J. Cragoe, A. A. Deana, J. L. Gilfillan, J. W. Huff, F. C. Novello, J. D. Prugh, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1985**, 28 (3), 347–358.
- [265] R. B. Ruggeri, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem*, **1987**, 52 (26), 5745–5746.
- [266] A. L. Ringer, D. H. Magers, *J. Org. Chem*, **2007**, 72 (7), 2533–2537.
- [267] L. E. Rice, M. Craig Boston, H. O. Finklea, B. J. Suder, J. O. Frazier, T. Hudlicky, *J. Org. Chem*, **1984**, 49 (10), 1845–1848.
- [268] J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouveau Journal de Chimie*, **1977**, 1 (1), 5–7.
- [269] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc*, **1980**, 102 (8), 2693–2698.
- [270] D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev*, **2004**, 104 (7), 3371–3404.
- [271] G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev*, **1996**, 96 (1), 307–338.
- [272] I. M. Rudkin, L. C. Miller, D. J. Procter in *Organometallic Chemistry*; (Hg. von I. Fairlamb, J. M. Lynam), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2008**, S. 19–45.
- [273] D. J. Procter, R. A. Flowers, T. Skrydstrup, *Organic synthesis using samarium diiodide: A practical guide*; Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**, S. 49–50.
- [274] G. A. Molander, J. B. Etter, L. S. Harring, P.-J. Thorel, *J. Am. Chem. Soc*, **1991**, 113 (21), 8036–8045.
- [275] P. P. Reddy, K.-F. Yen, B.-J. Uang, *J. Org. Chem*, **2002**, 67 (3), 1034–1035.
- [276] T. Takemura, Y. Nishii, S. Takahashi, J. Kobayashi, T. Nakata, *Tetrahedron*, **2002**, 58 (32), 6359–6365.
- [277] T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tet. Lett*, **1986**, 27 (33), 3889–3890.
- [278] A. Inesi, L. Rampazzo, A. Zeppa, *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, **1981**, 122 (0), 233–246.
- [279] G. Gritzner, *J. Phys. Chem*, **1986**, 90 (21), 5478–5485.
- [280] Y. Urabe, T. Iwasaki, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *Tet. Lett*, **1975**, 16 (12), 997–1000.
- [281] M. L. Kuhlman, R. A. Flowers II, *Tet. Lett*, **2000**, 41 (42), 8049–8052.
- [282] a) D. J. Procter, R. A. Flowers, T. Skrydstrup, *Organic synthesis using samarium diiodide: A practical guide*; Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**, S. 7–12. b) M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs, R. A. Flowers II, *Tet. Lett*, **1998**, 39 (25), 4429–4432.

- [283] L. J. Bowman, K. Izod, W. Clegg, R. W. Harrington, *Organometallics*, **2007**, *26* (10), 2646–2651.
- [284] A. Dahlén, E. Prasad, R. A. Flowers, G. Hilmersson, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11* (11), 3279–3284.
- [285] A. Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, *2004* (15), 3020–3024.
- [286] K. A. Gschneidner, J.-C. G. Bünzli, V. K. Pecharsky, *Handbook on the physics and chemistry of rare earths*, 1. Aufl.; Elsevier North-Holland, Amsterdam, New York, **2009**, S. 10.
- [287] C. Harcken, *Science of Synthesis*, **2006**, *25*, 80–84.
- [288] K. Mori, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18* (7), 838–846.
- [289] M. T. Crimmins, D. L. Jacobs, *Org. Lett.*, **2009**, *11* (12), 2695–2698.
- [290] D. A. Straus in *Reagents, auxiliaries, and catalysts for C-C bond formation, Handbook of reagents for organic synthesis*; (Hg. von R. M. Coates, S. E. Denmark), Wiley, Chichester, **1999**, S. 180–184.
- [291] M. Tori, K. Hisazumi, T. Wada, M. Sono, Katsuyuki Nakashima, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10* (5), 961–971.
- [292] J. S. Debenham, R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (14), 4591–4600.
- [293] a) M. Kuroda, Y. Tsujita, K. Tanzawa, A. Endo, *Lipids*, **1979**, *14* (6), 585–589. b) D. J. Witter, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61* (8), 2613–2623.
- [294] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.*, **2001**, *3* (12), 1817–1820.
- [295] A. M. Stewart, K. Meier, B. Schulz, M. Steinert, B. B. Snider, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75* (17), 6057–6060.
- [296] T. Yoshimura, F. Yakushiji, S. Kondo, X. Wu, M. Shindo, K. Shishido, *Org. Lett.*, **2006**, *8* (3), 475–478.
- [297] N. K. Chadha, A. D. Batcho, P. C. Tang, L. F. Courtney, C. M. Cook, P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56* (15), 4714–4718.
- [298] D. R. Cefalo, A. F. Kiely, M. Wuchrer, J. Y. Jamieson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123* (13), 3139–3140.
- [299] H.-S. Oh, J.-S. Yun, K.-H. Nah, H.-Y. Kang, D. H. Sherman, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *2007* (20), 3369–3379.
- [300] K. C. Nicolaou, F. Murphy, S. Barluenga, T. Ohshima, H. Wei, J. Xu, D. L. F. Gray, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122* (16), 3830–3838.
- [301] S. K. Kim, M. Hatori, M. Ojika, Y. Sakagami, S. Marumo, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6* (11), 1975–1982.
- [302] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89* (10), 2416–2423.
- [303] P. Barbier, F. Schneider, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53* (6), 1218–1221.
- [304] J. Kiegiel, J. Józwiak, K. Woźniak, J. Jurczak, *Tet. Lett.*, **2000**, *41* (25), 4959–4963.
- [305] M. Fernández, G. Tojo, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*; Springer Science+Business Media, Inc, New York, **2006**, S. 6.
- [306] E. J. Eisenbraun, E. J. Corey, E. Hamanaka, *Org. Synth.*, **1965**, *45*, 28ff.

- [307] a) A. Svendsen, P. M. Boll, *J. Org. Chem*, **1975**, *40* (13), 1927–1932. b) S. Brandänge, H. Leijonmarck, J. Ölund, *Acta Chem. Scand*, **1989**, *43*, 193–195. c) S. Brandänge, H. Leijonmarck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1985** (16), 1097–1098.
- [308] P. Brownbridge, T. H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem*, **1983**, *61* (4), 688–693.
- [309] a) M. Adler, S. Adler, G. Boche, *J. Phys. Org. Chem*, **2005**, *18* (3), 193–209. b) B. Figadre, X. Franck, *Science of Synthesis*, **2004**, *26*, 243–292.
- [310] Y.-F. Lu, A. G. Fallis, *Can. J. Chem*, **1995**, *73* (12), 2239–2252.
- [311] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X. J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J*, **1999**, *5* (2), 599–617..
- [312] L. C. Dias, A. A. de Marchi, M. A. B. Ferreira, A. M. Aguilar, *Org. Lett*, **2007**, *9* (23), 4869–4872.
- [313] G. J. M. van der Kerk, J. G. A. Luitjen, M. S. Newman, L. L. Wood, *Org. Synth*, **1963**, *Coll. Vol. 4*, 881.
- [314] J. Otera, Y. Niibo, H. Nozaki, *Tet. Lett*, **1992**, *33* (25), 3655–3658.
- [315] F. G. Bordwell, H. E. Fried, *J. Org. Chem*, **1991**, *56* (13), 4218–4223.
- [316] X. Chen, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem*, **2003**, *68* (17), 6597–6604.
- [317] R. J. Davenport, A. C. Regan, *Tet. Lett*, **2000**, *41* (40), 7619–7622.
- [318] T. Sato, T. Itoh, C. Hattori, T. Fujisawa, *Chem. Lett*, **1983** (9), 1391–1392.
- [319] A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis*, **1993**, *1993* (05), 441–459.
- [320] M. Kawashima, T. Sato, T. Fujisawa, *Tetrahedron*, **1989**, *45* (2), 403–412.
- [320a] Dank an U. Groenhagen und S. Schober für die Verbesserung der Ausbeute.
- [321] a) J. Takaya, K. Sasano, N. Iwasawa, *Org. Lett*, **2011**, *13* (7), 1698–1701. b) F. Sato, S. Iijima, M. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1981** (4), 180–181.
- [322] a) T. den Hartog, B. Maciá, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal*, **2010**, *352* (6), 999–1013. b) G. Rajendra, M. J. Miller, *J. Org. Chem*, **1987**, *52* (20), 4471–4477. c) E. C. Hann, A. E. Sigmund, S. K. Fager, F. B. Cooling, J. E. Gavagan, M. G. Bramucci, S. Chauhan, M. S. Payne, R. DiCosimo, *Tetrahedron*, **2004**, *60* (3), 577–581.
- [323] T. Hattori, Y. Suzuki, S. Miyano, *Chem. Lett*, **2003**, *32* (5), 454–455.
- [324] P. D. O'Connor, U. B. Kim, M. A. Brimble, *Eur. J. Org. Chem*, **2009**, *2009* (26), 4405–4411.
- [325] a) W. Oppolzer, E. P. Kündig, P. M. Bishop, C. Perret, *Tet. Lett*, **1982**, *23* (38), 3901–3904. b) P. R. Andreana, J. S. McLellan, Y. Chen, P. G. Wang, *Org. Lett*, **2002**, *4* (22), 3875–3878.
- [326] L. A. Carpino, L. V. McAdams, III, T. P. Higgs, R. Breslow, *Org. Synth*, **1988**, *Coll. Vol. 6*, 403ff.
- [327] D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Gleason, R. A. Smith, *J. Org. Chem*, **1975**, *40* (23), 3420–3427.
- [328] a) W. D. Pfeiffer, *Science of Synthesis*, **2007**, *35*, 423–433. b) L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*: Background and detailed mechanisms; Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, **2005**, S. 492–493.
- [329] ebd., S. 200–201.

- [330] a) A. Kar, N. P. Argade, *Tetrahedron*, **2003**, 59 (17), 2991–2998. b) N. H. Metwally, *Synth. Commun.*, **2007**, 37 (23), 4227–4237. c) V. Potkin, S. Petkevich, R. Kaberdin, P. Kurman, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 43 (11), 1617–1621.
- [331] a) D. T. Genna, C. P. Hencken, M. A. Siegler, G. H. Posner, *Org. Lett.*, **2010**, 12 (20), 4694–4697. b) J.-F. Duclos, F. Outurquin, C. Paulmier, *Tet. Lett.*, **1993**, 34 (46), 7417–7420.
- [332] F. Mann, *Forschungspraktikum B*.
- [333] a) T. Hudlicky, J. O. Frazier, G. Seoane, M. Tiedje, A. Seoane, L. D. Kwart, C. Beal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108 (13), 3755–3762. b) L. E. Rice, M. C. Boston, H. O. Finklea, B. J. Suder, J. O. Frazier, T. Hudlicky, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49 (10), 1845–1848.
- [334] a) H. H. Inhoffen, O. Isler, G. von der Bey, G. Raspé, P. Zeller, R. Ahrens, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 580 (1), 7–19. b) H. H. Inhoffen, S. Bork, U. Schwieter, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 580 (1), 1–6.
- [335] S. B. Höfling, C. Hultsch, H.-J. Wester, M. R. Heinrich, *Tetrahedron*, **2008**, 64 (52), 11846–11851.
- [336] A. Löffler, R. J. Pratt, H. P. Rüesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, 53 (2), 383–403.
- [337] A. Löffler, F. Norris, W. Taub, K. L. Svanholt, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, 53 (2), 403–417.
- [338] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96 (17), 5614–5616. b) E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tet. Lett.*, **1976**, 17 (38), 3409–3412. c) T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18 (10), 707–721. d) J. Chen, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (29), 8734–8735.
- [339] R. Gómez-Bombarelli, M. González-Pérez, M. T. Pérez-Prior, E. Calle, J. Casado, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (14), 4943–4948.
- [340] J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Synthesis*, **1982** (8), 684–687.
- [341] a) C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (50), 15512–15520. b) D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120 (24), 5921–5942.
- [342] H.-S. Jeon, J. E. Yeo, Y. C. Jeong, S. Koo, *Synthesis*, **2004** (17), 2813–2820.
- [343] a) D. B. England, J. Magolan, M. A. Kerr, *Org. Lett.*, **2006**, 8 (11), 2209–2212. b) H. Konno, Y. Okuno, H. Makabe, K. Nosaka, A. Onishi, Y. Abe, A. Sugimoto, K. Akaji, *Tet. Lett.*, **2008**, 49 (5), 782–785.
- [344] a) C. Xu, J. M. Raible, P. H. Dussault, *Org. Lett.*, **2005**, 7 (12), 2509–2511. b) D. T. Belmont, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50 (21), 4102–4107.
- [345] H. C. Arndt, S. A. Carroll, *Synthesis*, **1979**, 1979 (03), 202–204.
- [346] a) D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66 (14), 4814–4818. b) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46 (19), 3936–3938.
- [347] a) T. Veysoglu, L. A. Mitscher, J. K. Swayze, *Synthesis*, **1980**, 1980 (10), 807–810. b) G. Slomp, J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80 (4), 915–921.
- [348] B. M. Trost, M. R. Machacek, H. C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (19), 7014–7024.
- [349] C. D. Gutsche, D. W. Griffiths, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36 (15), 2184–2186.

- [350] F. García-Jiménez, O. Collera Zúñiga, Y. Castells García, J. Cárdenas, G. Cuevas, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16* (3a), 467–476.
- [351] H. J. M. Gijzen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116* (18), 8422–8423.
- [352] J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.*, **1975**, *53* (6), 898–906.
- [353] J. D. Buynak, V. R. Ghadachanda, L. Vogeti, H. Zhang, H. Chen, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70* (11), 4510–4513.
- [354] H. Ohno, M. Okumura, S.-i. Maeda, H. Iwasaki, R. Wakayama, T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68* (20), 7722–7732.
- [355] E. Marcantoni, F. Nobili, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (12), 4183–4184.
- [356] L. A. Paquette, F.-T. Hong, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68* (18), 6905–6918.
- [357] P. J. Kocienski, *Protecting groups*, 3. Aufl.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**, S. 71–77.
- [358] K. M. Rupprecht, J. Boger, K. Hoogsteen, R. B. Nachbar, J. P. Springer, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56* (21), 6180–6188.
- [359] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5. Aufl.; Springer, New York, **2007**, S. 31–34. b) M. Zhang, P. R. Hanson, *Science of Synthesis*, **2006**, *20*, 875–879.
- [360] M. Arisawa, C. Miyagawa, M. Yamaguchi, *Synthesis*, **2002**, *2002* (01), 0138,0145.
- [361] M. G. Moloney, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984** (15), 965.
- [362] A. A. Millard, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99* (14), 4833–4835.
- [363] A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Åhman, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2001**, *3* (12), 1897–1900.
- [364] A. S. Kende, P. Fludzinski, J. H. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106* (12), 3551–3562.
- [365] T. B. Poulsen, L. Bernardi, M. Bell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, *45* (39), 6551–6554.
- [366] M. Kosugi, I. Hagiwara, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1983** (6), 839–840.
- [367] M. G. Moloney, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988** (10), 2847–2854.
- [368] L. Pei, W. Qian, *Synlett*, **2006**, *2006* (11), 1719,1723.
- [369] B. W. Metcalf, E. Bonilavri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978** (21), 914–915.
- [370] J. Bruhn, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62* (8), 2630–2654.
- [371] W. Steglich, H. Wegmann, *Synthesis*, **1980**, *1980* (06), 481,483.
- [372] P. F. Hudrlik, A. K. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103* (20), 6251–6253.
- [373] D. L. J. Clive, C. G. Russell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 434–436.
- [374] W. Schmidt, Persönliche Mitteilung.
- [375] M. Seefelder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, *652* (1), 107–114.
- [376] M. Nakamura, K. Endo, E. Nakamura, *Org. Lett.*, **2005**, *7* (15), 3279–3281.
- [377] K. Endo, T. Hatakeyama, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129* (16), 5264–5271.
- [378] J. P. Schaefer, J. J. Bloomfield, *Organic Reactions*, **1967**, *15*, 1–203.
- [379] R. Roy, A. W. Rey, *Synlett*, **1990**, *1990* (08), 448,450.

- [380] J. Meng, Y.-L. Zhao, C.-Q. Ren, Y. Li, Z. Li, Q. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15* (8), 1830–1834.
- [381] K. Karisalmi, A. M. P. Koskinen, *Synthesis*, **2004**, 1331–1342.
- [382] E. G. Mata, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995** (7), 785–799.
- [383] W. I. I. Bakker, P. L. Wong, V. Snieckus in *Handbook of reagents for organic synthesis*; (Hg. von L. A. Paquette), Wiley, Chichester, New York, **1999**, S. 213–221.
- [384] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79* (8), 1920–1923.
- [385] A. Choudhury, E. R. Thornton, *Tet. Lett.*, **1993**, *34* (14), 2221–2224.
- [386] C.-J. Li, Y.-Q. Lu, *Tet. Lett.*, **1995**, *36* (16), 2721–2724.
- [387] J. P. Guthrie, K. J. Cooper, J. Cossar, B. A. Dawson, K. F. Taylor, *Can. J. Chem.*, **1984**, *62* (8), 1441–1445.
- [388] K. Xu, G. Lalic, S. M. Sheehan, M. D. Shair, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, *44* (15), 2259–2261.
- [389] M. Uemura, M. Iwasaki, E. Morita, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2007**, *80* (12), 2400–2405.
- [390] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl, aktualisiert und überarb.; Spektrum Akad. Verl, Berlin, **2004**, S. 554–556.
- [391] D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117* (12), 3448–3467.
- [392] K. S. Fors, J. R. Gage, R. F. Heier, R. C. Kelly, W. R. Perrault, N. Wicnienski, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63* (21), 7348–7356.
- [393] P. Prasit, J. Rokach, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53* (18), 4421–4422.
- [394] a) H. O. House, *Modern synthetic reactions*, 2. Aufl.; W.A. Benjamin, Menlo Park, **1972**, S. 515–517. b) B. Riegel, W. M. Lilienfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67* (8), 1273–1275.
- [395] H. O. House, *Modern synthetic reactions*, 2. Aufl.; W.A. Benjamin, Menlo Park, **1972**, S. 511–513.
- [396] M. J. Campbell, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (30), 10370–10371.
- [397] M. Lachia, F. Dénès, F. Beauflis, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2005**, *7* (19), 4103–4106.
- [398] K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *126* (2), 607–612.
- [399] T. J. Snape, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4* (22), 4144.
- [400] T. Ohnuma, N. Hata, N. Miyachi, T. Wakamatsu, Y. Ban, *Tet. Lett.*, **1986**, *27* (2), 219–222.
- [401] J. M. Richter, Y. Ishihara, T. Masuda, B. W. Whitefield, T. Llamas, A. Pohjakallio, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130* (52), 17938–17954.
- [402] T. Fukuyama, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116* (7), 3125–3126.
- [403] K. Tomioka, H. Kawasaki, K. Yasuda, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110* (11), 3597–3601.
- [404] M. Yamaguchi, M. Hamada, H. Nakashima, T. Minami, *Tet. Lett.*, **1987**, *28* (16), 1785–1786.
- [405] K. Yamamoto, A. Kinoshita, A. Shibahara, *Journal of Chromatography A*, **2008**, *1182* (1), 132–135.
- [406] R. M. Cravero, M. González-Sierra, G. R. Labadie, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86* (8), 2741–2753.
- [407] J. Miller, G. Gregoriou, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83* (19), 3966–3971.

- [408] K. Nützel in *Methoden der organischen Chemie*; (Hg. von J. Houben, E. Müller, F. Becker, E. Abrahamczik), Thieme, Stuttgart, **1973**, S. 295–300.
- [409] a) J. Hvoslef, H. Hope, B. D. Murray, P. P. Power, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983** (23), 1438–1439. b) J. F. Allan, W. Clegg, K. W. Henderson, L. Horsburgh, A. R. Kennedy, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1998**, 559 (1-2), 173–179. c) A. Dimitrov, S. Wuttke, S. Troyanov, E. Kemnitz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2008**, 47 (1), 190–192.
- [410] P. G. Williard, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108 (3), 462–468.
- [411] J. D. Buhler, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38 (5), 904–906.
- [412] T. J. Brocksom, F. Coelho, J.-P. Deprés, A. E. Greene, M. E. de Freire Lima, O. Hamelin, B. Hartmann, A. M. Kanazawa, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (51), 15313–15325.
- [413] R. Schobert, M. Dietrich, G. Mullen, J.-M. Urbina-Gonzalez, *Synthesis*, **2006**, 2006 (22), 3902,3914.
- [414] S. Bond, P. Perlmutter, *Tetrahedron*, **2002**, 58 (10), 1779–1787.
- [415] V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov, *Tet. Lett.*, **1996**, 37 (37), 6787–6790.
- [416] C. G. Swain, H. B. Boyles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73 (2), 870–872.
- [417] M. Chastrette, R. Amouroux, *J. Chem. Soc. D*, **1970** (8), 470–471.
- [418] A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem.*, **2006**, 118 (3), 511–515.
- [419] H.-J. Liu, K.-S. Shia, X. Shang, B.-Y. Zhu, *Tetrahedron*, **1999**, 55 (13), 3803–3830.
- [420] a) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111 (12), 4392–4398. b) G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, E. Marcantoni, *Tet. Lett.*, **1997**, 38 (21), 3785–3788.
- [421] M. T. Barros, A. J. Burke, C. D. Maycock, *Tet. Lett.*, **1999**, 40 (8), 1583–1586.
- [422] G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron*, **1984**, 40 (8), 1269–1277.
- [423] X. Gao, M. Nakadaï, B. B. Snider, *Org. Lett.*, **2003**, 5 (4), 451–454.
- [424] T. Hirose, T. Sunazuka, D. Yamamoto, N. Kojima, T. Shirahata, Y. Harigaya, I. Kuwajima, S. Ōmura, *Tetrahedron*, **2005**, 61 (25), 6015–6039.
- [425] H.-M. Shieh, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46 (21), 4319–4321.
- [426] A. Guzaev, H. Lönnberg, *Synthesis*, **1997**, 1997 (11), 1281–1284.
- [427] D. J. Edmonds, K. W. Muir, D. J. Procter, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (8), 3190–3198.
- [428] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5. Aufl.; Springer, New York, **2007**, S. 548–554.
- [429] a) B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2005 (9), 1919–1929. b) B. Plietker, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (18), 7123–7125.
- [430] A. Hagemann, *Auf dem Weg zu einer neuen Syntheseroute zu Sigillin*, Diplomarbeit, Technische Universität Braunschweig, **2009**.
- [431] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tet. Lett.*, **1972**, 13 (36), 3769–3772.
- [432] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14 (12), 801–811.
- [433] P. Savignac, J. Petrova, M. Dreux, P. Coutrot, *Synthesis*, **1975**, 1975 (08), 535–536.
- [434] T. Takeda, Y. Endo, A. C. S. Reddy, R. Sasaki, T. Fujiwara, *Tetrahedron*, **1999**, 55 (9), 2475–2486.

- [435] R. M. Karl, R. Klösel, S. König, S. Lehnhoff, I. Ugi, *Tetrahedron*, **1995**, 51 (13), 3759–3766.
- [436] V. K. Aggarwal, A. Mereu, *J. Org. Chem*, **2000**, 65 (21), 7211–7212.
- [437] E. J. Corey, J. O. Link, Y. Shao, *Tet. Lett*, **1992**, 33 (24), 3435–3438.
- [438] G. Chelucci, *Chem. Rev*, **2011**, ASAP, DOI: 10.1021/cr200165q.
- [439] R. Wolf, E. Steckhan, *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1*, **1986**.
- [440] Z. Wang, S. Campagna, G. Xu, M. E. Pierce, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, *Tet. Lett*, **2000**, 41 (21), 4007–4009.
- [441] J. Li, X. Xu, Y. Zhang, *Tet. Lett*, **2003**, 44 (52), 9349–9351.
- [442] B. C. Ranu, S. Samanta, A. Das, *Tet. Lett*, **2002**, 43 (34), 5993–5995.
- [443] Z. Wang, S. Campagna, K. Yang, G. Xu, M. E. Pierce, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, *J. Org. Chem*, **2000**, 65 (6), 1889–1891.
- [444] P. Cheshev, A. Marra, A. Dondoni, *Carbohydrate Research*, **2006**, 341 (16), 2714–2716.
- [445] T. Imai, S. Nishida, T. Tsuji, *J. Chem. Soc, Chem. Commun*, **1994** (20).
- [446] L. Blanco, A. Mansouri, *Tet. Lett*, **1988**, 29 (26), 3239–3242.
- [447] W. Schroth, R. Spitzner, B. Koch, *Synthesis*, **1982**, 1982 (03), 203,205.
- [448] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev*, **1994**, 94 (8), 2483–2547.
- [449] a) D. G. Rivera, O. Pando, F. Coll, *Tetrahedron*, **2006**, 62 (35), 8327–8334. b) S.-M. Wang, Y.-B. Zhang, H.-M. Liu, G.-B. Yu, K.-R. Wang, *Steroids*, **2007**, 72 (1), 26–30.
- [450] K. Jarowicki, P. Kocienski, *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1*, **1998** (23), 4005.
- [451] a) C. Byung Tae, *Tetrahedron*, **2006**, 62 (33), 7621–7643. b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **1998**, 37 (15), 1986–2012.
- [452] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev*, **2009**, 109 (6), 2551–2651.
- [453] a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **1978**, 17 (7), 522–524. b) M. K. Dhaon, R. K. Olsen, K. Ramasamy, *J. Org. Chem*, **1982**, 47 (10), 1962–1965.
- [454] I. Fleming in *Organocopper reagents. A practical approach, The practical approach in chemistry series, Vol. 1*; (Hg. von R. J. K. Taylor), Oxford Univ. Press, Oxford, **1994**, S. 257–292.
- [455] A. Schwartz, P. Madan, J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, R. E. Maleczka, Jr, L. A. Paquette, *Org. Synth*, **1993**, Coll. Vol. 8, 69ff.
- [456] A. Lindenschmidt, *Science of Synthesis*, **2006**, 25, 783.
- [457] F.-D. Wang, J.-M. Yue, *Eur. J. Org. Chem*, **2005**, 2005 (12), 2575–2579.

7 Abkürzungen

α	Drehwert
AABA	α -aminobutyric acid (α -Aminobuttersäure)
ACP	Acyl-Carrier-Protein
AIBN	Azo-bis-isobutyronitril
AT	Acyltransferase
BHT	3,5-Di- <i>tert</i> -buyl-4-hydroxytoluol
CoA	Coenzym A
COSY	correlation spectroscopy (Korrelationsspektroskopie)
CPO	Chlor-Peroxidase
δ	chemische Verschiebung (in ppm)
d	Dublett
DBE	double bond equivalent (Doppelbindungsäquivalent)
DBU	Diazabicycloundecen
DCC	Dicyclohexalcarbodiimid
d.e.	diastereomeric excess (Diastereomerenüberschuss)
DEPT-135	distortionless enhancement by polarization transfer (135°)
DH	Dehydratase
DIBAL(-H)	Diisobutylaluminium(hydrid)
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
ER	Enoylreduktase
Enz	Enzym
eq	equivalents (Äquivalente)
FAD	Flavin-Adenin-Dinucleotid
FDH	flavine depending halogenase (flavinabhängige Halogenase)
FLC	flash liquid chromatography (Flash-Chromatographie)
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Kopplung aus Gaschromatograph und Massenspektrometer

HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A
HMPA	hexamethylphosphoramide (Hexymethylphosphorsäuretriamid)
HPLC	high performance liquid chromatography (Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie)
HR	high resolution (Hochauflösung)
HSQC	heteronuclear single-quantum coherence
IR	Infrarot(-Spektroskopie)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Kopplungskonstante (in Hz)
KR	Ketoreductase
KS	Ketosynthase
LB	lysogeny broth (ein Nährmedium)
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multiplett
m-CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MEM	β -Methoxyethoxymethylether
MeT	Methyltransferase
MOM	Methoxymethylether
MS	Massenspektrometrie
MS	Molsieb
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)trifluoracetamid
MW	molecular weight (Molekülmasse in g/mol)
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz)
NOE	nuclear OVERHAUSER effect (Kern-OVERHAUSER-Effekt)
NOESY	nuclear OVERHAUSER enhancement spectroscopy
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthase
PDC	Pyridiniumdichromat
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
q	Quartett

quint	Quintett
R_f	ratio of fronts/Retentionsfaktor
RI	Retentionsindex
RP	Rohprodukt
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin
SCE	standard calomel electrode
t	Triplett
τ	Torsionswinkel
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TE	Thioesterase
TES	Triethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid (Trifluoressigsäure)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOCSY	total correlation spectroscopy
TsOH	Toluolsulfonsäure
UV	ultraviolettes Licht
VIS	visible light (sichtbares Licht)
YEM	yeast extract mannitol (ein Nährmedium)
z	Elementarladung

8 Anhang

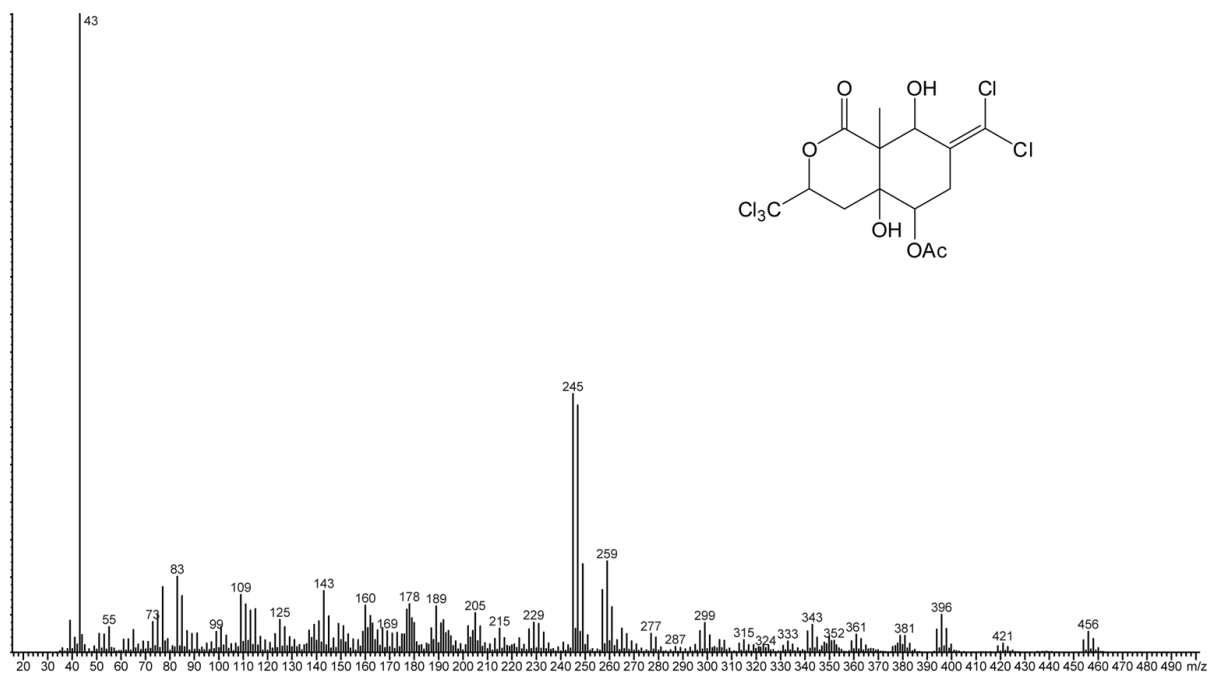


Abb. 121: Massenspektrum von Sigillin (4)

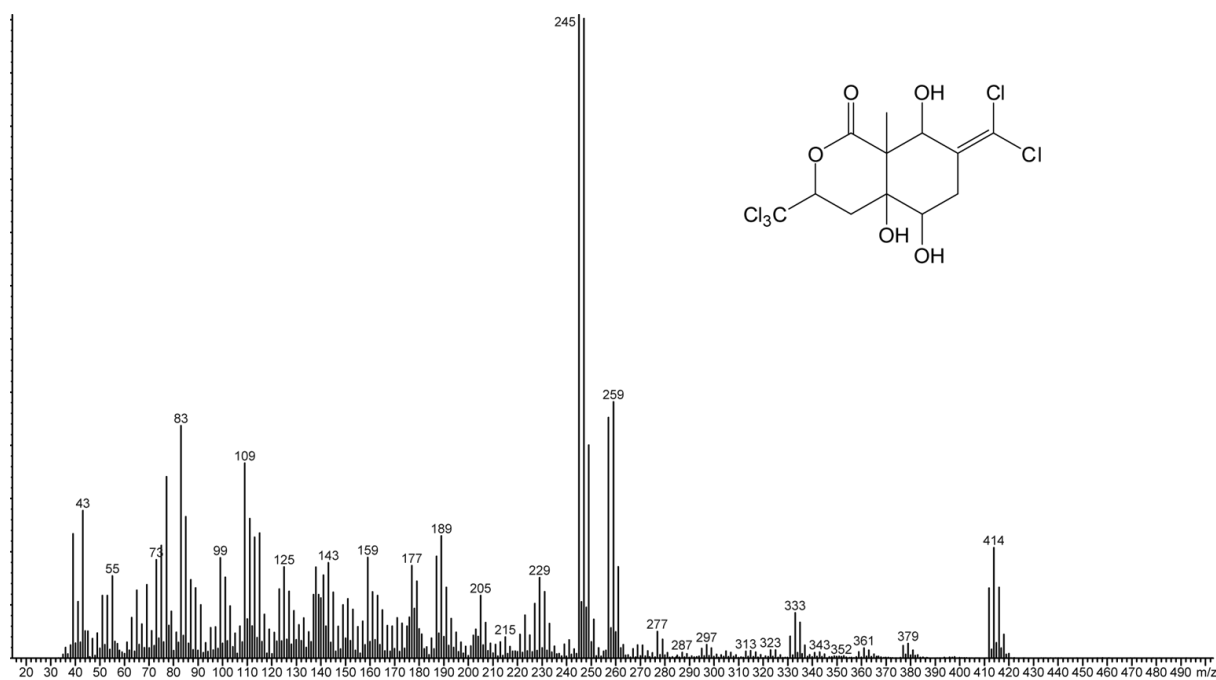


Abb. 122: Massenspektrum von Sigillin B (75)

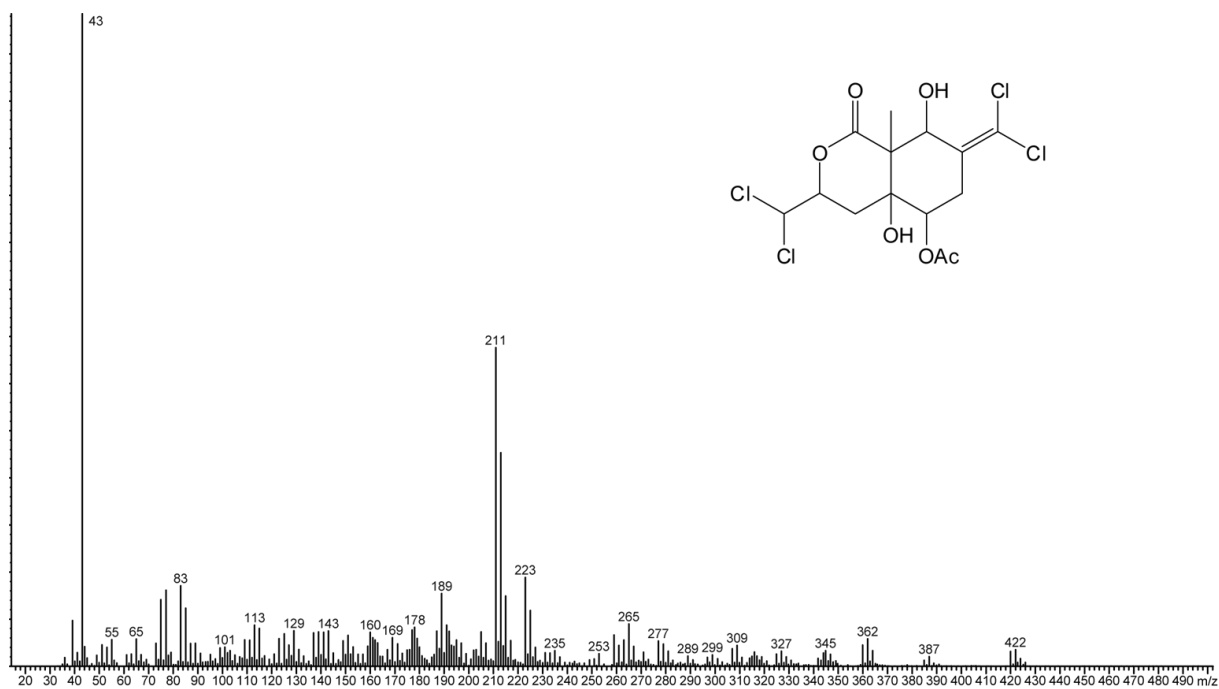


Abb. 123: Massenspektrum von Sigillin C (73)

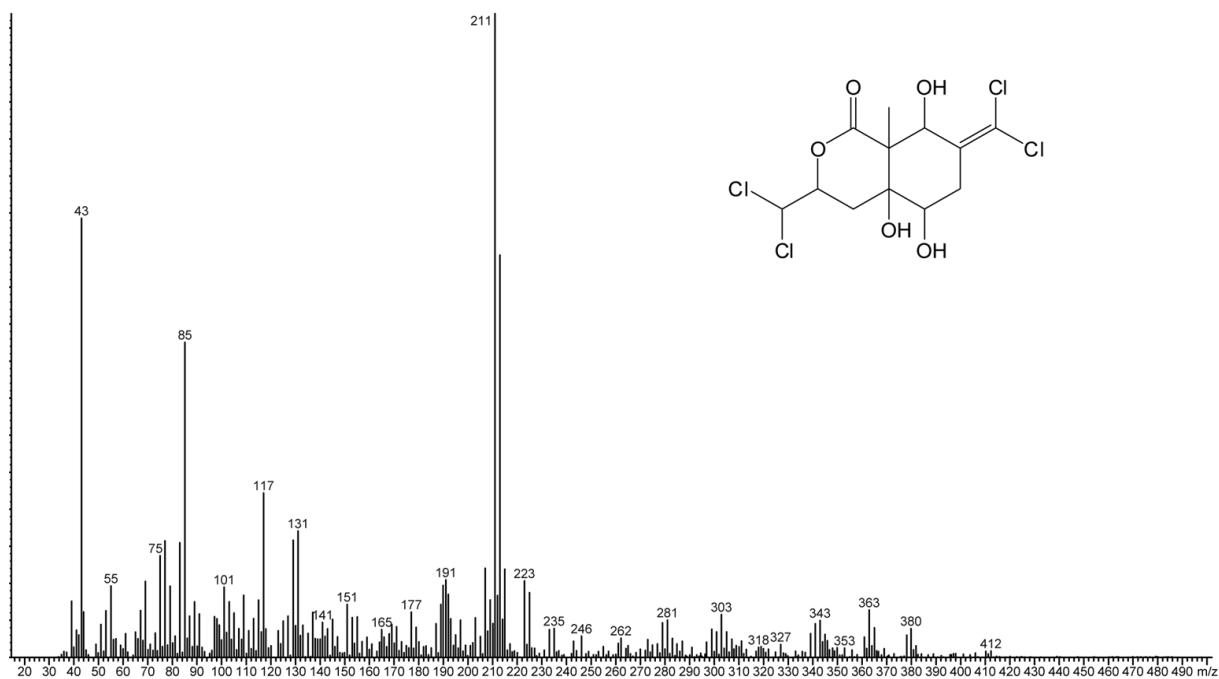


Abb. 124: Massenspektrum von Sigillin D (74, überlagert)

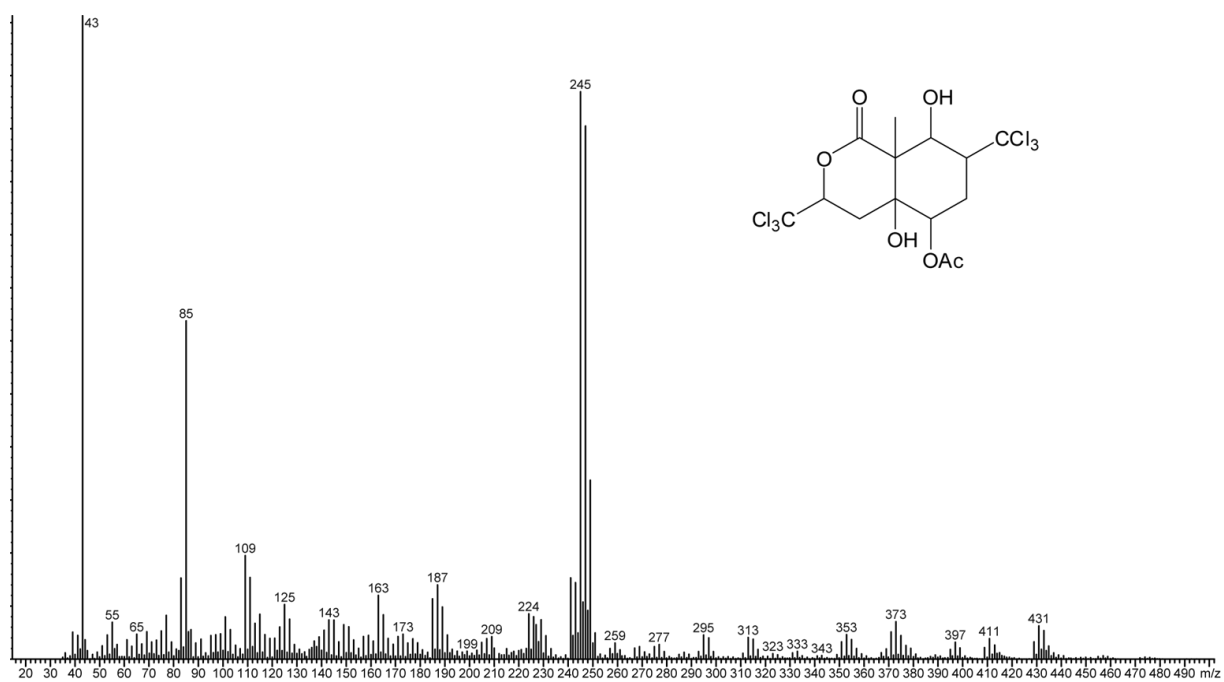


Abb. 125: Massenspektrum von Sigillin E (78)

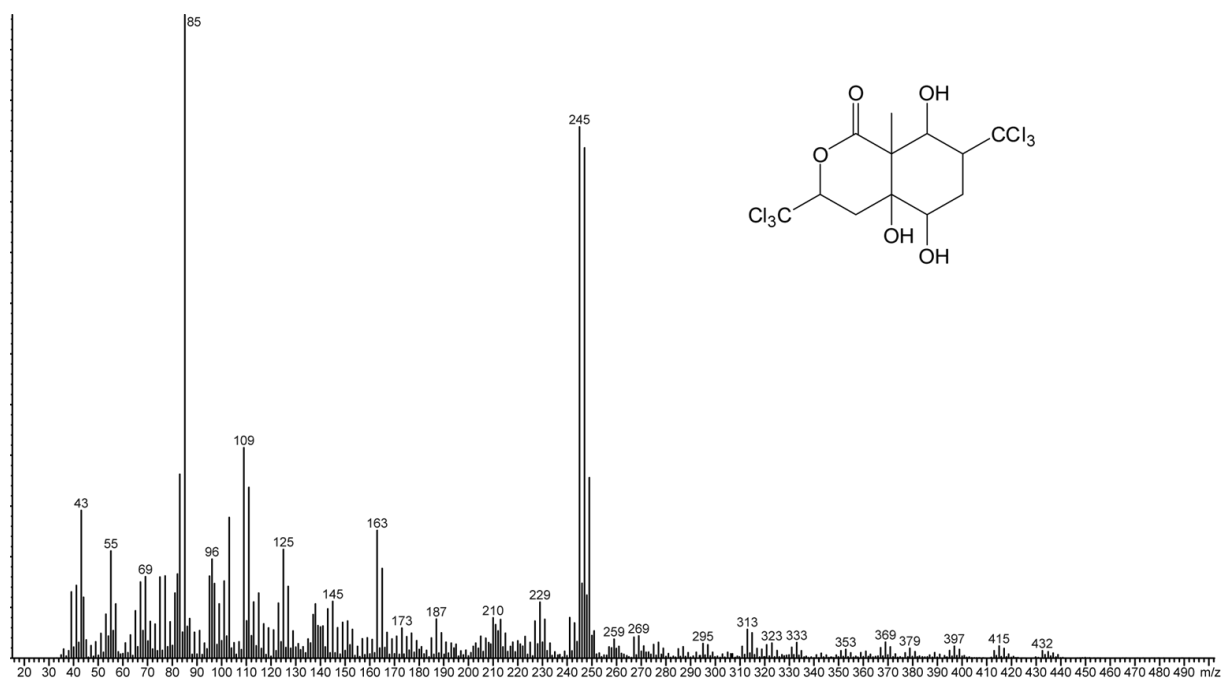


Abb. 126: Massenspektrum von Sigillin F (79)

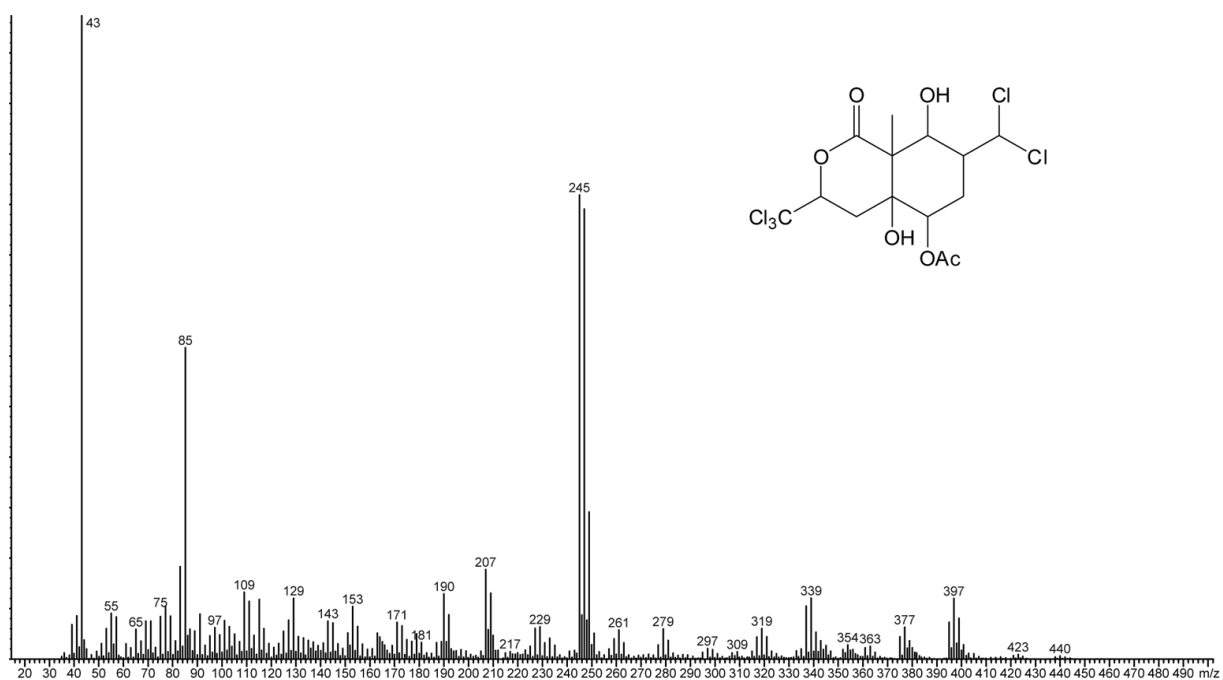


Abb. 127: Massenspektrum von Sigillin G (76)

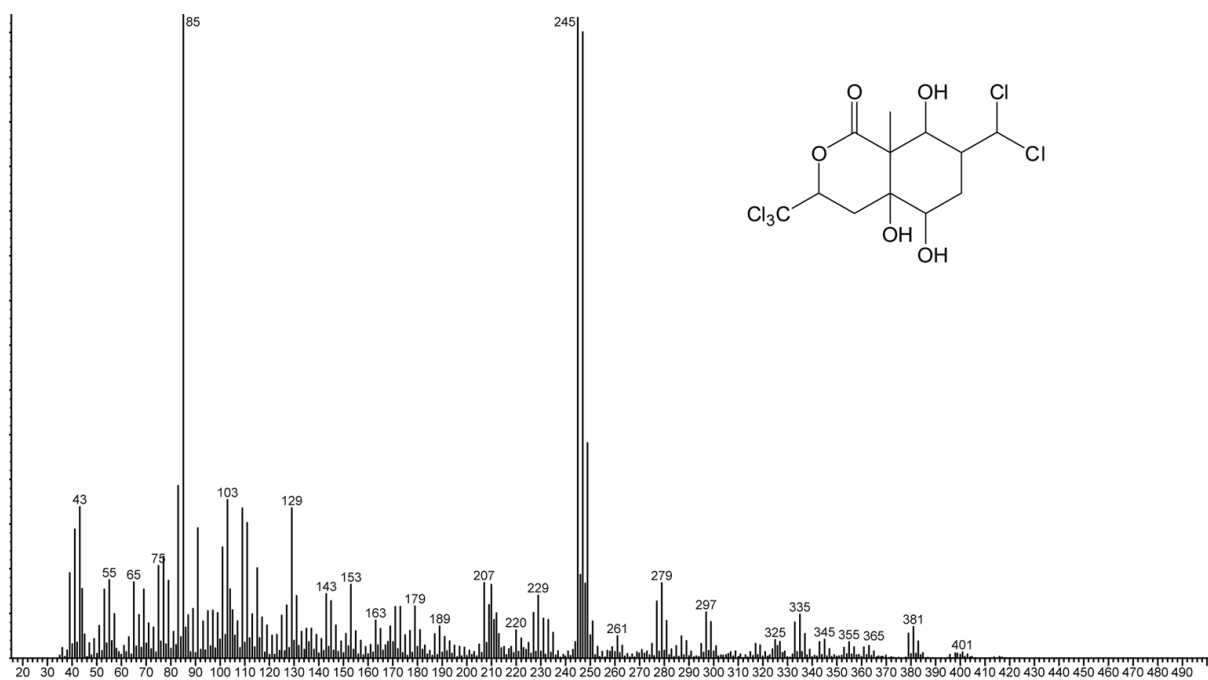


Abb. 128: Massenspektrum von Sigillin H (77)

8.1 Danksagungen

Mein großer Dank gilt Prof. Dr. Stefan Schulz für die freundliche Überlassung des Forschungsthemas und sein stets offenes Ohr (und die offene Tür) bei Fragen oder Problemen.

Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Bei Herrn Prof. Dr. Jürg Zettel möchte ich mich für das Sammeln und Bereitstellen von *Ceratophysella sigillata*-Proben bedanken.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion.

Den Mitarbeitern der NMR-Spektroskopie (Herrn Prof. Dr. Ludger Ernst, Frau Dr. Ibrom, Frau Petra Holba-Schulz, Frau Gabriele Krafft, Frau Rose-Maire Weiss) und der Massenspektrometrie (Herr Dr. Ulrich Papke, Herrn Dr. Till Beuerle, Frau Cornelia Mlynek) sowie Frau Karin Kadhim danke ich für die vielen vermessenen Proben und fachlichen Rat. Herrn PD Dr. Jörg Grunenberg danke ich für die quantenchemischen Berechnungen.

Ich bedanke mich herzlich bei meinen aktiven und ehemaligen Kollegen Insa Bergmann, Dr. Gregor Brasse, Hilke Bruns, Jana Caspers, Dr. Satya Chinta, Dr. Jeroen Dickschat, Dr. Birte Flachsbarth, Tim Gauger, Dr. Stephan Goller, Ulrike Groenhagen, Dr. Christopher Häberlein, Antje Hagemann, Dr. Björn Hahn, Anna-Lena Hartmann, Susann Hötling, Elena Jerhot, Julia Kiefer, Dr. Nico Klewer, Michael Kostka, Dr. Karsten Krückert, Michael Maczka, Florian Mann, Julia Meyer, Jasmin Müller, Dr. Edyta Nagrodzka, Dr. Thorben Nawrath, Alexander Neumann, Pardha Saradhi Peram, Dr. Dennis Poth, Srinivasa Rao Ravella, Dr. Paul Schlüter, Andreas Schmidt, Witali Schmidt, Martin Stürminger, Subhash Kumar Surapaneni, Dr. Verena Thiel und Dr. Selma Yildizhan.

Den Mitarbeitern des Arbeitskreises Dickschat, insbesondere Susanne Wickel, danke ich für die Unterstützung bei der Kultivierung von Bakterien. Bei Herrn Dr. Jeroen Dickschat bedanke ich mich für die fachliche Unterstützung.

Allen Praktikanten danke ich für das unermüdliche „Kochen“ und meinen Vertiefungspraktikanten für ihre Mitarbeit bei der Durchführung neuer Syntheserouten.

Witali Schmidt danke ich für die Fortführung des Forschungsthemas.

Abschließend möchte ich mich bei allen alten und neuen Freunden bedanken. Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mich stets in meinen Bemühungen unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geboren am 07.06.1981
In Celle

Universitätsausbildung

2007-2012 Promotion bei Prof. Dr. Schulz am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig
2006-2007 Diplomarbeit bei Prof. Dr. Schulz
2004-2005 Auslandsaufenthalt an der University of Reading, UK
2001-2007 Studium der Chemie an der TU Braunschweig

Schulausbildung

2000 Abitur, Christian-Gymnasium Hermannsburg